

Revista Médica MD

ISSN 2007-2953

Infectología



La cautiva.

Lamarena

Artículos originales

Características demográficas y clínicas de pacientes coinfectados por VIH y Virus de Hepatitis C en México

Relación entre gammaglutamil-transferasa y rigidez arterial en pacientes con infección por VIH

Incidence and prevalence of Diabetes mellitus type 2 in people receiving care for HIV in a third level health care center in Mexico City

Artículos de revisión

Paquetes preventivos para evitar infecciones nosocomiales (IAAS)

Homeostasis intestinal: colaboración del sistema inmune con la microbiota

Directorio editorial

Dirección General

Alvaro López Íñiguez

Editor en Jefe

Javier Soto Vargas

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso

Editores por sección

Edición literaria

Norma Gisel De León Peguero

Fernando Emmanuel Herrera Aguilar

Roberto Miranda de la Torre

Liliana Martínez Vázquez

Luis Daniel Salgado Lozada

Trabajos Originales

Rafael Antonio Cansino Vega

Rubén Daniel Esqueda Godoy

Medicina Interna

Sarai Delgado Pelayo

Martín Alejandro Gallegos Ríos

Luis Miguel Morfín Plascencia

Jorge Casal Sánchez

Cirugía

Victor Hugo Sainz Escárrega

Emmanuel Mercado Núñez

Pediatría

Francisco Jaffet Ramírez Ramírez

Claudia Gómez Elias

Ginecología y Obstetricia

Rosa María Hernández Vega

Casos Clínicos

Sulei Bautista González

Diego Antonio Preciado Estrella

Damían Arellano Contreras

Traducción Literaria

Enrique Daniel Gallo Sandoval

David Enrique Carmona Navarro

Rosa Paulina Aldana Aguilar

Kenia Yolanda Lepe Moreno

Comité de diseño

Adriana Valle Rodríguez

Alberto Álvarez Gutiérrez

Jesús Rodríguez Salcido

Erik Zamudio López

Erick Pérez López

Manuel Soria Orozco

Sulei Bautista González

Comité de difusión y divulgación

Evelin del Rocio López Íñiguez

Jesús Gerardo Tostado Sánchez

Respaldo académico institucional

OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

Director General

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCFEA

Dr. Benjamín Becerra Rodríguez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCJIM

Dr. Francisco Martín Preciado Figueroa

Subdirector General de Enseñanza e Investigación

M.S.P. Víctor Manuel Ramírez Anguiano

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCFEA

Dr. José Antonio Mora Huerta

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM

Dr. Enrique Romero Velarde

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Rector

Dr. Jaime Andrade Villanueva

Secretario Académico

Mtro. Rogelio Zambrano Guzmán

Secretario Administrativo

Mtra. Saralyn López y Taylor

Coordinador de la Carrera de Medicina

Dr. Juan Víctor Manuel Lara Velez

REVISTA MEDICA MD, Año 9, Número 4, mayo - julio 2018, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2016-03181801300-102. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. Fecha de última modificación 31o de abril de 2018.

Con respaldo académico del OPD Hospitales Civiles de Guadalajara y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Miembro de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Biomédicas. Indexada y compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas de Latinoamérica IMBIOMED, en el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal LATINDEX, Medigraphic Literatura Biomédica, en el Índice de Citaciones Latinoamericanas (INCILAT), REDIB Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico, en la Academic Search en su versión internacional de la base de datos EBSCO, Gale-Cengage Learning subdivisión de National Geographic y Sociedad Iberoamericana de Información Científica SIIIC.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Revista Médica MD.

	Páginas		Páginas
Editorial			
"A 10 años del comienzo de nuestra historia"	290	VIH/SIDA; espectro clínico y etiológico	322
López-Iñiguez Alvaro		Araiza Javier, Magallón-Zazueta Lorena, Contreras-García Sandra, Bonifaz Alexandro.	
Mensaje del Comité Editorial	291	Sífilis ocular en población con VIH en México, una presentación emergente	328
Fajardo-Fregoso Blanca Fabiola		Lozano-Fernández Víctor Hugo, Peralta-Prado Amy, Pacheco-Arvizu Montserrat, López-Salinas Karen Gabriel, Ahumada-Topete Víctor Hugo	
La Infectología en México	292		
Sierra-Madero Juan G			
Antirretrovirales potenciados para VIH	293		
Banda-Lara Marco			
Artículo original			
Características demográficas y clínicas de pacientes coinfectados por VIH y Virus de Hepatitis C en México	294	Paquetes preventivos para evitar infecciones nosocomiales (IAAS)	334
Ramírez-González Luis Esteban, Piñeirua-Menendez Alicia, Badial-Hernández Florentino, Sánchez-Ávila Juan Francisco, Pérez-Carrizosa Areli, Camiro-Zúñiga Antonio, Simental-Aldaba Emmanuel, Zamora-Tapia Irwin, Marañón-Solorio Karen Aranza, Sierra-Madero Juan Gerardo.		Ochoa Hein Eric, Galindo-Fraga Arturo	
Relación entre gammaglutamil-transferasa y rigidez arterial en pacientes con infección por VIH	299	Homeostasis intestinal: colaboración del sistema inmune con la microbiota	337
Martínez-Ayala Pedro, Alanis-Sánchez Guillermo Adrián, González-Hernández Luz Alicia, Andrade Villanueva Jaime Federico, Ramos-Becerra Carlos, Ibarra-Jiménez Ruth Lisbeth, Félix-Castro Manuel Andrey, Soria-Rodríguez Raúl, Ponce-Orozco Octavio, Cardona-Müller David, Cardona-Muñoz Ernesto Germán, Loza-Salazar Aldo Daniel, González-Peña Diego Francisco, Serrano-Suárez Nicolás.		Ruiz-Briseño Mariana del Rocío, Sánchez-Reyes Karina, Álvarez-Zavala Monserrat, González-Hernández Luz Alicia, Ramos-Solano Moisés, Andrade-Villanueva Jaime F.	
Incidence and prevalence of Diabetes mellitus type 2 in people receiving care for HIV in a third level health care center in Mexico City	305	Obesidad e infecciones	341
Cano-Torres Jorge O, Caro-Vega Yanink N, Crabtree-Ramírez Brenda, Sierra-Madero Juan G, Belauzarán-Zamudio Pablo F.		Preciado-Ortiz María Elizabeth, Sánchez-Reyes Karina, Álvarez-Zavala Monserrat, González-Hernández Luz Alicia, Ramos-Solano Moisés, Andrade-Villanueva Jaime F.	
Ancho de distribución eritrocitario como factor de riesgo independiente de mortalidad en neumonía nosocomial	311	Inmunizaciones en candidatos y receptores de trasplante de riñón e hígado	345
Lambraño-Castillo Darwin, Lambraño-Castillo Javier, Cruz-Domínguez María del Pilar.		Cuéllar-Rodríguez Jennifer Margarita, Mota-Valtierra César Daniel	
Infecciones por S. aureus en pacientes hospitalizados	317	Controladores de élite: grupo clave en la lucha contra el VIH	352
Castañeda-Mendez Paulo F., Hernández-Juárez Diana, Muñoz-López Mónica, Soto-Ramírez Luis E.		De Arcos-Jimenez Judith Carolina, Sánchez-Reyes Karina, Álvarez-Zavala Monserrat, González-Hernández Luz Alicia, Ramos-Solano Moisés, Andrade-Villanueva Jaime F	
Candidosis oral en pacientes con		Reporte de caso	
		Mucormicosis rinocerebral crónica	356
		Romero-Trujillo Edith, Crespo- Morfin Paulina Berenice, López-Tirado Diego Iván, Olvera Díaz Amigerad, Chavira Guerrero Luis Raúl	
		Imagen clínica	
		Paciente con VIH, pneumocistosis e infección por citomegalovirus pulmonar	359
		Calderón-Campas Sergio A., Pérez-Gutiérrez María T	
		Flash MD	
		Diferenciación de especies de malaria mediante frotis	360
		Ville-Benavides Rodrigo, Pérez-Gutiérrez María T	



“A 10 años del comienzo de nuestra historia”

López-Iñiguez Alvaro

Dirección General
Revista Médica MD, Guadalajara, Jalisco, México.
Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Nutrición
Salvador Zubiran, Ciudad de México, México

“Al final, lo que importa no son los años de vida, sino la vida de los años...”

Escribió Abraham Lincoln; y creo que esta frase enmarca a la perfección un aspecto de lo que el día de hoy celebramos con todos ustedes.

Una década ha pasado desde que se creó la Revista Médica MD y es en momentos de celebración como este, en los que amerita recordar los pasos andados y el camino recorrido. Nuestra historia tiene los tintes de todo proyecto que se funda del empeño de quien la forja, sus ilusiones y objetivos.

El comienzo fue turbulento y ruidoso, como cuando se pone en marcha la maquinaria de una gran empresa, fue un periodo lleno de obstáculos y oportunidades debido a que todo representaba nuevo conocimiento y aprendizaje (procesos, métodos, formas).

El equipo de trabajo fue creciendo y fortaleciéndose hasta lo que es el día de hoy: un Comité Editorial compuesto por 30 profesionales de distintas áreas (Medicina, Ingeniería, Diseño, Docencia) y un Comité de Expertos conformado por más de 150 profesionales de la salud que forman parte de distintos consejos de investigación y formación en recursos humanos en ciencias de la salud en distintos países del continente americano.

Nuestra primera publicación impresa consistió en un número de 8 páginas impreso en papel tipo prensa con un tiraje de 100 números y desde entonces

hemos avanzado hasta contar con números impresos de más 90 páginas. De igual manera, nuestro alcance e impacto ha crecido hasta llegar a ser una de las revistas más activas del país, la más activa del occidente de México y pertenecer a 10 bases de datos bibliométricos internacionales que respaldan nuestras publicaciones.

De poco serviría mencionar todo esto, sin reconocer a todos a aquellos los que creyeron y siguen creyendo en este proyecto, sin la participación de ellos en nuestro camino, no estaríamos en el momento en el que nos encontramos. A todos ellos, les estamos infinitamente agradecidos.

Celebrar 10 años representa sólo el inicio de nuestro camino, mismo en el que tenemos contemplados otros medios de extensión de la difusión de la ciencia latinoamericana como será el Foro MD, medio digital de publicación mensual en el que expertos en distintas áreas discutirán con los lectores problemáticas actuales o aportaciones novedosas a la ciencia.

De igual manera, nuestros objetivos a mediano plazo son claros: incrementar el número de índices internacionales en los que se encuentre nuestra publicación, inclusión a bases de datos de análisis de impacto y productividad con reconocimiento mundial (*Journal Citation Reports*), formar parte del listado de revistas biomédicas del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) mexicano.

A todos ustedes lectores, a nombre de la Revista Médica MD y a título personal, les agradezco por la fidelidad, confianza y apoyo para esta publicación.



Mensaje del comité editorial

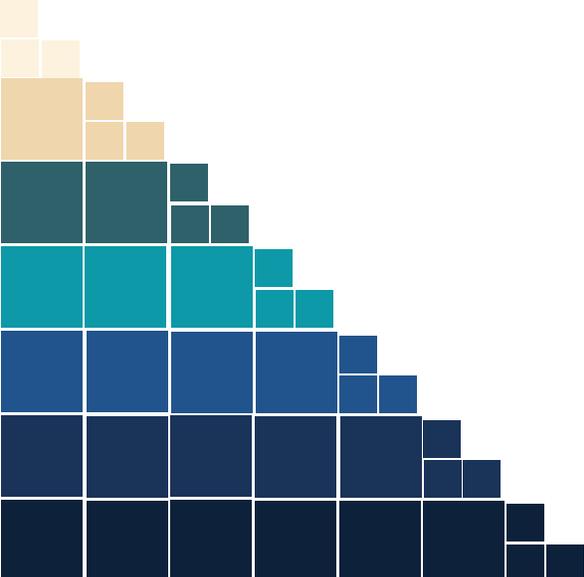
Estimado lector

La importancia de elegir bien a la gente que te rodea es crucial para conseguir el éxito. En la Revista Médica MD estamos conscientes de esta premisa y nos hemos esforzado en estos 10 años para recorrer este camino rodeados de gente que ha hecho posible que, este año, podamos celebrar contigo nuestro 10mo aniversario de publicaciones ininterrumpidas; festejo que no sería posible sin la constante aportación, esfuerzo y perseverancia de todos los que integramos esta gran familia.

De igual manera, es un enorme placer trabajar de la mano de instituciones tan importantes como lo es el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, el cual, con apoyo del servicio de Infectología, nos brindan una formidable selección de artículos de primer nivel, demostrándonos la fortaleza que existe en la ciencia latinoamericana. En este especial de Infectología, encontrarás artículos novedosos que esperamos te sean de gran utilidad en tu práctica médica.

Como en cada número, estamos seguros que el contenido será de tu entera satisfacción y aprovechamos nuevamente la oportunidad para invitarte a participar activamente en la creación y difusión de conocimiento científico joven.

Si quieres ir rápido, camina solo; pero si quieres llegar lejos, camina acompañado.
Proverbio africano



ATENTAMENTE
Comité Directivo y Editorial



Juan G. Sierra Madero
Jefe del Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán

La Infectología en México

Sierra-Madero Juan G

Este número especial de la Revista Médica MD está dedicado a retos y problemas de las enfermedades infecciosas en México. El número mayoritario de artículos que tratan sobre infección por VIH revela la importancia que esta infección tiene en México y el papel crucial que el Infectólogo desempeña en el manejo de la misma. El VIH en la actualidad impone retos que van más allá del control de una infección viral con medicamentos antirretrovirales y del manejo de infecciones oportunistas. En las personas que viven con VIH, las enfermedades que impactan usualmente a la población adulta cobran especial importancia, en vista de la mayor sobrevida y la creciente proporción de personas con VIH que alcanzan mayor edad¹. Es por eso que los artículos sobre Diabetes Mellitus, enfermedad vascular y co-infecciones tienen una relevancia especial actualmente. Por otro lado la Diabetes y la Obesidad se ubican en las primeras causas de morbilidad en México². En un esfuerzo editorial como el que aquí se presenta, las infecciones de adquisición hospitalaria ocupan un papel central con una revisión completa sobre paquetes preventivos de estas, así como dos artículos originales.

En la práctica de la infectología contemporánea, las infecciones en pacientes inmunosuprimidos tienen importancia creciente y aquellas que ocurren en pacientes sometidos a trasplantes requieren atención especial. En este número se revisan las prácticas actuales de inmunización en

trasplante que serán de utilidad al clínico. Finalmente, el estudio de mecanismos de enfermedad y fisiopatogenia han sido siempre un instrumento valioso en el abordaje y manejo de las enfermedades infecciosas. La discusión sobre microbioma y el sistema inmune, así como controladores de élite en VIH, abonan al conocimiento de estos mecanismos con una perspectiva actual de gran valor.

La compilación de estos trabajos de diversa índole en este número ha requerido el esfuerzo y participación de cada uno de los autores y coautores, de diversas instituciones, pero muy especialmente de los editores de esta revista.

Referencias bibliográficas

1. Caro-Vega Y, Belaunzarán-Zamudio PF, Crabtree-Ramírez B, Shepherd BE, Mejía F, Giganti MJ, Patterson P, Grinsztejn B, Wolff M, Pape JW, Padgett D, Castilho JL, McGowan C, Sierra-Madero JG. Trends in proportion of older HIV-infected people in care in Latin America and the Caribbean: a growing challenge. *Epidemiol Infect.* 2018 Jul;146(10):1308-1311.
2. Hernández-Ávila M, Gutierrez JP, Reynoso-Noveron N. Diabetes mellitus in Mexico. Status of the epidemic *Salud Publica Mex.* (2013) ;55 Suppl 2:S129-36.



¿Cuál es el papel de los antirretrovirales con potenciador en el contexto clínico actual?

Banda-Lara, Marco

Entrevista realizada durante el Latina Forum VIH. Junio 2018, Ciudad de México, México.

Dr. Marco Banda Lara (MBL):

Bienvenido a México, Dr. José María Gatell Artigas. En su historia, en este momento de la historia del tratamiento antirretroviral en el que contamos con nuevos fármacos como los inhibidores de la Integrasa de VIH

¿Qué papel tienen los fármacos antirretrovirales potenciados y cuál fue la razón de utilizarlos?

Dr. José María Gatell Artigas (JMGA):

Los potenciadores, sobre todo el primero que se utilizó (el ritonavir), fueron necesarios porque algunos medicamentos antirretrovirales, sobre todo inhibidores de la proteasa, como el saquinavir, o después el lopinavir; no alcanzaban niveles plasmáticos suficientes si no se utilizaban en conjunto. Después siguió el atazanavir y después un poco más tarde, el darunavir. Los potenciadores también han evolucionado; durante mucho tiempo fue el ritonavir a dosis baja y más tarde se introdujo un segundo potenciador: el cobicistat.

Dr. MBL:

¿Cuáles serían las características de los potenciadores actualmente disponibles?

Dr. JMGA:

Por su farmacodinamia, mientras los potenciadores mejoran los niveles plasmáticos de los inhibidores de la proteasa; estos también condicionan interacciones con otros medicamentos. Por lo que siempre se debe considerar esto, ya que no sólo puede ocurrir con otros antirretrovirales sino con cualquier fármaco. Desde su introducción en los

años 1995-1996, se descubrió que las dosis de ritonavir debían ser bajas (en general, de 100 mg al día) para actuar como potenciador y que contaba con mínima actividad antirretroviral.

Hace unos años se introdujo un segundo potenciador que es el cobicistat, fármaco que cuenta con efectos biológicos similares al ritonavir.

Dr. MBL:

Si pudiera numerar las ventajas y desventajas de las terapias basadas en potenciador, *¿Cuáles serían las más importantes?*

Dr. JMGA:

Una realidad es que si no hubiésemos contado con potenciadores, la terapia antirretroviral como la conocemos no existiría. Ya que los inhibidores de proteasa y posteriormente el elvitegravir, sin asociarse a estos potenciadores, no alcanzarían los niveles plasmáticos adecuados. Mientras que la mayor desventaja, es su perfil farmacodinámico ya que presentan potenciales interacciones tanto con los fármacos antirretrovirales como con aquellos que no lo son.

Dr. MBL:

Y desde su perspectiva, *¿Cuál sería la forma proactiva de hacer un cambio de estas terapias basadas en potenciador a terapias libres de potenciador?*

Dr. JMGA:

Actualmente, cuando se inicia un tratamiento antirretroviral en un paciente que no ha recibido tratamiento previo, se puede optar por un esquema que no requiere potenciador (más simple

y menor número de tabletas). Sin embargo, caso distinto, es cuando se realiza un cambio de tratamiento en pacientes experimentados y/o que han acumulado mutaciones de resistencia; en ellos, los esquemas de tratamiento son más complejos, requiriendo mayor número de tabletas. Por lo tanto, en el 80 o 90% de los casos, los regímenes antirretrovirales sin potenciador son una buena opción.

Dr. MBL:

En este momento, se cuenta con una numerosa y eficaz cantidad de esquemas antirretrovirales. *¿Cuál es para usted, la pauta de guía de tratamiento respecto a los esquemas de inicio ideales?*

Dr. JMGA:

Si uno revisa las guías de tratamiento antirretroviral de distintos organismos como las de la Sociedad Europea, las de la Sociedad Americana, las de la DHSS, las de la OMS o las españolas; entre las pautas que se recomiendan como preferentes o como alternativas para iniciar tratamiento antirretroviral, en más del 80% incluyen a los inhibidores de la integrasa que no requieren un potenciador.

Dr. MBL:

Agradezco su tiempo Dr. José María Gatell Artigas, es un placer tenerlo en México.

.....
El Dr. José María Gatell Artigas fue Research fellow en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Massachusetts General Hospital de la Universidad de Harvard, y actualmente es Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clinic de Barcelona. Universidad de Barcelona así como Co-fundador del Centro Catalán de Investigación y Desarrollo de Vacunas contra el SIDA (HIVACAT).
.....

Características demográficas y clínicas de pacientes coinfectados por VIH y Virus de Hepatitis C en México

Ramírez-González Luis Esteban, Piñeirua-Menendez Alicia, Badial-Hernández Florentino, Sánchez-Ávila Juan Francisco, Pérez-Carrizosa Areli, Camiro-Zúñiga Antonio, Simental-Aldaba Emmanuel, Zamora-Tapia Irwin, Marañón-Solorio Karen Aranza, Sierra-Madero Juan Gerardo.

Autor para correspondencia

Juan Gerardo Sierra Madero, Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Domicilio: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI Belisario Domínguez, Tlalpan, Ciudad de México.

Contacto al correo electrónico: jsmadero@yahoo.com

Palabras clave: VIH, virus de hepatitis C, infección VIH/VHC, genotipo

Keywords: VIH, hepatitis C virus, HIV/HCV co-infection, genotype



Características demográficas y clínicas de pacientes coinfectados por VIH y Virus de Hepatitis C en México

Ramírez-González LE^{a,b}, Piñeirua-Menendez A^b, Badial-Hernández F^b, Sánchez-Ávila JF^b, Pérez-Carrizosa A^a, Camiro-Zúñiga A^a, Simental-Aldaba E^a, Zamora-Tapia I^a, Marañón-Solorio KA^a, Sierra-Madero JG^a

Resumen

Introducción

La incidencia de infección por el virus de hepatitis C (VHC) en la población infectada por VIH ha incrementado a nivel mundial. En América Latina se tiene poca información acerca de las características demográficas de esta población y de los factores relacionados a la transmisión.

Material y Métodos

De 2016 a 2018 se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo en tres centros de referencia para la atención de personas que viven con la infección por VIH. Todos los individuos incluidos en el estudio fueron pacientes con diagnóstico confirmado de infección por VIH y VHC por carga viral, a los cuales se les realizó una entrevista estructurada donde se evaluaron antecedentes demográficos, historia de prácticas sexuales así como de uso de drogas.

Resultados

De una población de 14,000 pacientes se reclutaron 195 con diagnóstico confirmado de infección por VIH y VHC. Los participantes fueron predominantemente del género masculino (n=185, 94.9%). Con una mediana de edad de 38.5 años [RIC] (25-3-51-8). En relación a la distribución de los genotipos de VHC, el más frecuente en esta población fue el 1 con predominio del subtipo 1a (n=71, 36.4%), seguido del 1b y el 4, cada uno de ellos con la misma proporción (n=6, 12%). El grado de fibrosis se determinó por elastografía hepática transitoria, resultando la mayoría de los pacientes con un grado de fibrosis mínima F0-F1 (n=133, 76.9%) y en una menor proporción con grado F4 (n=16, 9.2%). En cuanto a los factores clásicos asociados a la transmisión, el antecedente de tatuajes fue reportado en un 41.2%, el de perforaciones en un 56%, las transfusiones fueron referidas por un 12.3% de los participantes, de las cuales el 7.2% fueron realizadas antes del año 1994, el antecedente de procedimientos quirúrgicos fue reportado por el 51.8% y el 13.8% antes de 1994. Solo el 2.6% de los individuos se reportó el uso de drogas intravenosas, 114 (58.4%) reportaron antecedente de relaciones sexuales no protegidas.

Discusión

Los resultados sugieren la posibilidad de que la población coinfectada con VIH tenga un diferente perfil de factores de riesgo asociados con la transmisión de hepatitis C diferente a los factores de riesgo tradicionales descritos en la población mono infectada por VHC. Se requiere mayor investigación epidemiológica relacionada a la transmisión de VHC.

Palabras clave: VIH, virus de hepatitis C, infección VIH/VHC, genotipo

a. Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
b. Clínica Especializada Condesa
Iztapalapa, Secretaría de Salud,
Ciudad de México

Autor para correspondencia
Juan Gerardo Sierra Madero,
Departamento de Infectología del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán. Domicilio:
Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección
XVI Belisario Domínguez, Tlalpan,
Ciudad de México.
Contacto al correo electrónico
jsmadero@yahoo.com

Clinical and demographic description of HIV/HCV co-infected patients in central Mexico

Abstract

Introduction.

Worldwide incidence of hepatitis C (HCV) in the HIV infected population have been increasing in the last decades. There are few data related to demographic characteristics in the Latin American countries and risk factors associated with transmission.

Material and Methods.

Between 2016 and 2018 was conducted a transversal descriptive study of the HCV co-infected population at three reference centers for people living with HIV/AIDS. The included participants were HIV positive with HCV confirmed co-infection. The HCV serostatus was assessed by viral load. Questionnaires covering socio-demographic data; sexual behavior and history of drug use was applied to all the participants.

Results.

From a population of 14,000 patients attending to the HIV reference centres at Mexico city we recruited 195 with HIV/HCV co-infection. Male population were 185 (94.9%), median age 38.5 [IQR] (25-3-51-8). The most frequent genotypes were 1a (n=71, 36.4%), 1b and 4, (n=6, 12%, each one). Stage of fibrosis was determined by transient elastography, most patients with low stage fibrosis F0-F1 (n=133, 76.9%). Traditional risk factors reported in co-infected population were history of tattoo reported by 41.2% of participants, history of piercing (56%), history of transfusion (12.3%, 7.2% reported transfusion before year 1994, 2.6% reported history of I.V. drug use, 114 (58.4%) reported history of unprotected receptive anal intercourse.

Discussion.

Reported data suggest that traditional risk factors might be not the only routes of transmission of HCV in the HIV population further studies are needed to assess risk factors related to transmission.

Key Words: VIH, hepatitis C virus, HIV/HCV co-infection, genotype.

Introducción

Se estima que más de 170 millones de personas en el mundo padecen la infección por el Virus de Hepatitis C (VHC); con diversas manifestaciones hepáticas y extra hepáticas como cirrosis, hipertensión portal, descompensación hepática, aumento del riesgo cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Debido al importante impacto clínico y en términos de morbilidad y mortalidad relacionados directa o indirectamente a la infección crónica la infección por este virus, la infección por VHC es considerada una problemática significativa en salud en la actualidad^{1,2}.

La prevalencia de la infección por VHC en la población a nivel mundial se estima en 1.6%, con base de la presencia de anticuerpos contra el virus, sin embargo, utilizando la presencia de ARN del virus, esta prevalencia se reduce y se estima en 1% aproximadamente.³ En México se calcula una población de 1,652,000 millones de personas afectadas por la infección y una prevalencia estimada de 1.4% con 19,300 casos nuevos cada año.^{4,5}

En la población que padece la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), la infección por VHC representa un importante problema de salud pública. En este grupo la prevalencia se incrementa a un 6.2%, debido a que ambas infecciones comparten vías de transmisión, así como grupos de riesgo como los son los hombres que tienen sexo

con hombres (HSH) y los usuarios de drogas inyectadas.⁶

Específicamente en el grupo de HSH VIH positivos, la prevalencia se estima de 6.4%⁶ y representa una epidemia de rápida evolución en los últimos años⁷. En las últimas dos décadas se ha observado un incremento en la incidencia de la detección de VHC entre HSH con la infección por VIH⁸, como los datos obtenidos del *Swiss HIV Cohort Study*, en el cual se observó una incidencia de 11/1000 años-persona y un incremento de 18 veces en la incidencia de infecciones por VHC en HSH en los 13 años anteriores al estudio y no así en los individuos heterosexuales o usuarios de drogas inyectables. De igual forma, asociado a este incremento, se observó que los antecedentes de uso irregular de preservativo y episodios previos de sífilis se asociaban a la seroconversión de VHC⁹. En esta población, la transmisión del VHC se encuentra asociada a conductas de alto riesgo como mayor número de parejas sexuales, relaciones sexuales traumáticas sin protección, *fisting*, sexo grupal, uso de drogas recreativas e infecciones de transmisión sexual ulcero-genitales.^{7,10-12}

La infección por VHC es una de las causas más frecuentes de comorbilidad y mortalidad en el grupo de pacientes con infección por VIH y la mortalidad relacionada a problemas hepáticos por VHC es la segunda causa de muerte en pacientes VIH positivos, solo precedida por las complicaciones relacionadas con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)¹³⁻¹⁵.

Aquellos pacientes con la coinfección VIH/VHC enfrentan escenarios clínicos especiales, caracterizados por una progresión más rápida de la enfermedad, mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática¹⁷, mayor riesgo cardiovascular y complicaciones metabólicas¹⁸, elevados costos y efectos adversos del tratamiento además de barreras en el acceso a la terapia antiviral^{8,12}. De igual forma, la infección por VHC representa un aumento en el riesgo de mortalidad por todas las causas y en las causas hepáticas en comparación con aquellos individuos mono infectados por VIH^{19,20}.

A pesar de que la terapia antirretroviral ha logrado aumentar significativamente la supervivencia de los individuos infectados por VIH, los índices de morbilidad y mortalidad relacionados a la infección por VHC han aumentado en los últimos años¹⁶, es por eso que es imprescindible establecer estrategias de salud pública para incrementar la detección oportuna de la infección así como medidas de prevención, educación y mayor accesibilidad a la atención y tratamiento de la enfermedad para reducir la incidencia de la infección por VHC²¹.

Material y Métodos

Población de estudio

Estudio transversal descriptivo. La población de estudio se integró por pacientes atendidos en tres centros de referencia para la atención de VIH de la Ciudad de México: el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Clínica Especializada Condesa Iztapalapa y Clínica Especializada Condesa. Los participantes fueron personas con diagnóstico conocido de infección por VIH, mayores de 18 años de edad coinfectados con hepatitis C. La infección por hepatitis C se definió por la presencia de carga viral positiva o la presencia de anticuerpos anti-VHC. El periodo de inclusión comenzó en junio de 2016 y para fines del estudio se incluyeron todos los casos que han sido identificados de manera prospectiva desde esa fecha a marzo del año 2018. La población de estudio fue analizada de acuerdo a grupos de edad menores y mayores de 40 años de edad.

El estudio fue aprobado por parte del comité de ética local. Todos los participantes otorgaron de manera voluntaria el consentimiento informado. Para conservar la anonimidad de los cuestionarios, no se registraron nombres o firmas en los cuestionarios aplicados.

Recolección de datos

Las pruebas de detección de anticuerpos de hepatitis C se realizaron utilizando el sistema ARCHITECT Anti-HCV (Abbott Laboratories). Las pruebas de detección de RNA del VHC y genotipificación fueron realizadas por el sistema Abbott *RealTime* HCV (Abbott Laboratories). En la visita de inclusión a los participantes se les aplicó, mediante una entrevista estructurada, un cuestionario que recababa información sociodemográfica, antecedentes de riesgo para transmisión hematogénica tradicionalmente relacionados a hepatitis C (transfusiones, tatuajes, uso de drogas intravenosas), antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, historia de prácticas sexuales y uso de preservativo,

antecedente de uso de drogas incluyendo información de uso alcohol/tabaco antes o durante relaciones sexuales. La información clínica relacionada a la infección por VIH como carga viral de VIH, conteo de CD4 y uso de terapia antirretroviral fue obtenida al momento del reclutamiento. Otra variable incluida en el estudio fue el grado de fibrosis hepática evaluado por elastografía hepática transitoria (Fibroscan).

Análisis Estadístico

El análisis de la población de estudio se realizó utilizando medidas absolutas y frecuencias relativas para las variables categóricas. Se utilizó la mediana (rango intercuartilar (RIC)) para la descripción de las variables continuas. En el análisis univariado de las características basales de los participantes se compararon de acuerdo a grupos de edad (mayores o menores de 40 años), se utilizó Ji cuadrada para el análisis de las variables categóricas y t de Student para las variables continuas. Se consideró un valor de *p* mayor a 0.05 como estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico STATA 12.

Resultados

Características demográficas

En los tres centros de estudio hasta marzo de 2018 existía una población activa de 14,000 pacientes. En esta población se identificaron 235 pacientes con serología positiva para hepatitis C, a todos los pacientes con serología positiva se les realizó determinación de carga viral para VHC. De esta población se identificaron 203 pacientes con carga viral detectable de hepatitis C. 195 participantes con diagnóstico confirmado de infección por VIH y Hepatitis C aceptaron participar en la entrevista inicial. Las características demográficas relacionadas a la infección por hepatitis C y VIH (carga viral VHC, genotipo de VHC y carga viral de VIH) se muestran en la Tabla 1. El 94.9% de los participantes fueron hombres, la mediana de edad fue 38.5 años el 12.8% de los participantes había nacido antes de 1965. De los 195 participantes 192 (98.4%) nacieron en México. La mayoría habitan en la Ciudad de México y área metropolitana (85.6%), seguido de otras entidades del centro del país (11.2%). Ciento catorce de 195 participantes (58.9%) tenían nivel de escolaridad media o menor y 172 (88.2%) son económicamente activos. El antecedente de transfusiones fue reportado en 24 (12.3%) pacientes y de estos, 14 (7.2%) fueron antes del año de 1994; el antecedente de procedimientos quirúrgicos fue reportado por 101 (51.8%) y 27 (13.8%) de ellos fue antes de 1994.

El uso de drogas intravenosas fue reportado por cinco participantes (2.5%) el uso compartido de agujas fue una práctica infrecuente en esta población donde solo tres reportaron esta exposición. El antecedente de tatuajes fue reportado por 73 (41.2%) y el antecedente de perforaciones por 99 (56%). Un total de 136 (88.3%) de participantes reportaron utilizar drogas distintas a drogas intravenosas en los 6 meses anteriores al estudio. La administración intranasal de nitratos de amilo (*Poppers*) fue reportada en 125 participantes de 64.1%. Después del consumo de *Poppers*, el

Tabla 1. Características demográficas de los 195 participantes con coinfección VIH/VHC

Variables clínicas y virológicas	
Edad (mediana, intervalo intercuartilar)	38.5 (25-3-51-8)
Género masculino (n,%)	185 (94.9)
Mediana de CD4 cel mL(RIC)	527 (172-699)
Carga viral VIH <50 copias/ml, n(%)	144 (73.8)
Recibe terapia antirretroviral altamente activa	176 (90.2)
Carga viral de VHC log ₁₀ IU/ml	5.5 log (4.2-6.8)
Genotipo Viral VHC, n(%)	
1a	71 (36.4)
1b	12 (6.1)
2	7 (3.5)
3	3 (1.5)
4	12 (6.1)
Genotipo no disponible	90 (46.2)
Grado de fibrosis de acuerdo a elastografía transitoria, n (%)	
F0-F1 (<7.1 KPa)	133 (76.9)
F2 (7.1-9.4)	11 (6.4)
F3 (9.5-12.5)	13 (7.5)
F4 (>12.5)	16 (9.2)
Elastografía no realizada	22 (11.2)

cannabis fue la droga más comúnmente reportada 83 (42.5%), el uso de cocaína fue reportado en 69 (35.3%). En la Figura 1 se describen las características de consumo en la población de estudio.

De los 185 hombres participantes 170 (91.9%) tienen o tuvieron alguna vez en la vida relaciones sexuales con hombres. 78 (40%) tiene pareja sexual estable, de los cuales 50 (25.6%) refieren tener una pareja con diagnóstico de VIH y 35 (17.9) tiene o ha tenido una pareja sexual con diagnóstico conocido de hepatitis C. La mediana del inicio de vida sexual activa fue de 15 años. Noventa y tres (47.6%) de los participantes han practicado al menos una relación sexual insertiva no protegida en su vida y 115 (58.9%) relaciones receptivas no protegidas, 95 (48,7%) refirieron haber tenido al menos en una ocasión sangrado anogenital relacionado con relaciones sexuales, 87 (44.6%) refirieron haber participado en actividades de sexo grupal al menos una vez y 59 (67.8%)

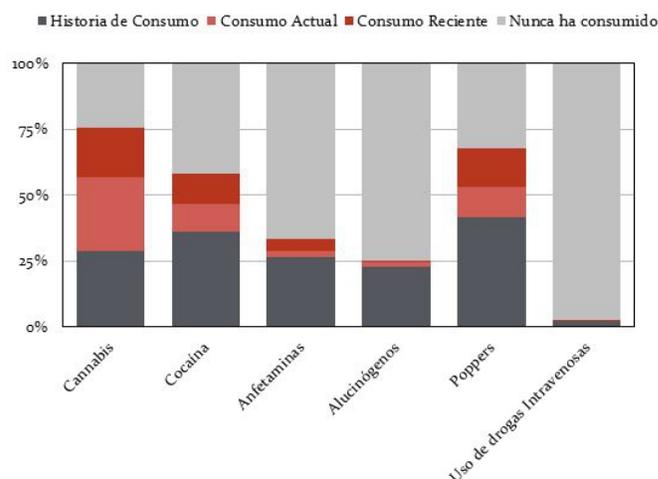


Figura 1. Conductas relacionadas a uso de drogas en 195 participantes con diagnóstico de coinfección VIH/VHC. Se definió consumo actual como aquel que ocurrió en los últimos 30 días, consumo reciente en últimos 3 meses e historia de consumo si alguna vez en la vida pero no en los últimos 3 meses.

manifiesta no haber utilizado preservativo durante estas relaciones. En 136 (69.7%) participantes se reportó el antecedente de consumo de drogas recreativas antes o durante las relaciones sexuales (Tabla S1). Respecto a los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, once (56.5%) reportó haber tenido antecedente de una enfermedad de transmisión sexual distinta a VIH y a VHC. La enfermedad mayormente reportada fue sífilis 106 (54.3%) seguida de condilomas acuminados 44 (22.5%). En relación a la distribución de genotipos de VHC, se encontró en mayor frecuencia el genotipo 1 y a su vez el subtipo 1a fue el más predominante (n=71, 36.4%), seguido del subtipo 1b y el genotipo 4 en la misma proporción (n=12, 6.1%), los genotipos 2 y 3 fueron encontrados en un 3.5% (n=7) y 1.5% (n=3) respectivamente, el resto de las muestras se encuentran en proceso de tipificación.

En cuanto a el grado de fibrosis hepática en la mayoría de los pacientes se encontró un grado mínimo F0-F1 (n= 133, 76.9%), un grado de fibrosis F2 (n=11, 6.4%), fibrosis F3 (n=13, 7.5%) y por último se encontró el grado máximo de fibrosis (F4) en 16 pacientes (9.2%). No se realizó elastografía hepática a 22 pacientes (11.2%).

En la Tabla S1 se muestran las características sociodemográficas de acuerdo a grupo de edad, haciendo distinción entre los menores y los mayores 40 años, población en la que los factores de riesgo tradicionales podrían tener relevancia actual en la transmisión. Los participantes mayores de 40 años tuvieron de manera estadísticamente significativa un mayor historial de procedimientos dentales cruentos (RM 2.1, [1.1-3-6]) y antecedentes quirúrgicos (RM: 2.0 [1.07-4.0]). En el análisis univariado no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el antecedente de transfusiones incluyendo las ocurridas antes de 1994 con el grupo de mayores de 40 años, tampoco se encontró asociación con otros factores de riesgo tradicionales como el uso de tatuajes, perforaciones y el antecedente de acupuntura. En la evaluación de prácticas sexuales no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el número de

parejas sexuales o el porcentaje de prácticas sexuales sin uso de preservativo. La población mayor de 40 años reportó con menor frecuencia el antecedente de sangrado rectal durante o después de las relaciones sexuales (RM: 0.4 [0.2-0.9]) y del uso de *poppers* antes o durante las relaciones sexuales (RM (0.42 [.21-.84]).

Discusión

Este estudio añade información sobre las características demográficas de la población con diagnóstico de coinfección por VIH y VHC. Nuestros hallazgos sugieren que los factores de riesgo tradicionales podrían jugar un papel menor en la transmisión de la infección por VHC en la población coinfectada, destacando que solo el 2.5% de los participantes refieren el antecedente de uso de drogas intravenosas y 14 (7.1%) tienen el antecedente de transfusiones realizadas antes de 1994. Estudios previos han descrito brotes de infecciones por VHC en población VIH positiva compuesta predominantemente por HSH donde existen grupos de transmisión no relacionados al uso de drogas intravenosas, lo que sugiere que existen condiciones relacionadas a la transmisión por prácticas sexuales. El diseño actual del estudio no permite establecer asociaciones de conductas de riesgo con la infección por hepatitis C, sin embargo, es imperativo desarrollar estudios con este diseño que nos permitan incrementar el conocimiento epidemiológico en esta población.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones, en primer lugar, debido a su naturaleza transversal, las asociaciones aquí reportadas no están relacionadas a manera de causa-efecto. El tamaño de la muestra limita el poder estadístico propiciando

que el número de asociaciones reportadas como estadísticamente significativas sean limitadas, pudiendo pasar por alto factores de riesgo menos frecuentes. El hecho de que en los pacientes desconocen el tiempo transcurrido desde la adquisición de la infección por hepatitis C genera la posibilidad de un sesgo de memoria y que las conductas evaluadas se encuentren infrarreportadas. Este estudio representa a la población coinfectada con VIH y VHC que reside en los estados del centro del país y Ciudad de México, por lo que es probable que no represente a la población de otras regiones.

Conclusiones

En México se cuenta con poca información confiable sobre las características demográficas de los pacientes con VIH y Hepatitis C, lo cual limita la aplicación de políticas de prevención de la transmisión de hepatitis C. En la población diagnosticada con coinfección por VIH y VHC atendida en la Ciudad de México los factores tradicionales de riesgo para transmisión de hepatitis C, como el uso de drogas inyectables parecen tener un papel menor, mientras que la transmisión sexual juega un papel mayor en la transmisión por hepatitis C). En esta población se encontró que el subtipo 1a fue el genotipo más frecuente, hallazgo también encontrado en la población general de la región⁵. Se requiere mayor investigación epidemiológica sobre conductas de riesgo relacionadas a la transmisión de VHC en personas que viven con VIH. Finalmente, es importante mejorar la detección de Hepatitis C en esta población para ofrecer tratamiento con antivirales de acción directa.

Referencias bibliográficas

- Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015 February; 385.
- Berenguer J, Rodríguez-Castellanos E, Carrero A, Von Wichmann MA, Montero M, Galindo MJ. Eradication of Hepatitis C Virus and Non-Liver-Related Non-Acquired Immune Deficiency Syndrome-Related Events in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection. *Hepatology*. 2017 August; 66(2).
- Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 March;(17006).
- Sánchez-Ávila JF, Dehesa-Violante M, Méndez-Sánchez N, Bosques-Padilla F, Castillo-Barrandas M, Castro-Salas R. Mexican Consensus on the Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection. *Annals of Hepatology*. 2015; 14(1).
- Kershenobich D, Dehesa M, Aguilar LM, Aguilar R, Ariza A, Brown L. La hepatitis C como un problema de salud pública en México. *Salud Pública de México*. 2011 Marzo; 53(1).
- Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C. Prevalence and burden of HCV coinfection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2016 February.
- Salazar-Vizcaya L, Kouyos RD, Zahnd C, Wandeler G, Bategay M. Hepatitis C Virus Transmission Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: Modeling the Effect of Behavioral and Treatment Interventions. *Hepatology*. 2016 December; 64(6).
- Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV Coinfection With Hepatitis C Virus: Evolving Epidemiology and Treatment Paradigms. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(1).
- Wandeler G, Gsponer T, Bregenzer A, Günthard HF, Clerc O, Calmy A. Hepatitis C Virus Infections in the Swiss HIV Cohort Study: A Rapidly Evolving Epidemic. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(10).
- Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007 May; 21(8).
- Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV*. 2014 September; 1(1).
- Kim AY, Onofrey S, Church DR. An Epidemiologic Update on Hepatitis C Infection in Persons Living With or at Risk of HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013 207; 1.
- Coppola N, Martini S, Pisaturo M, Sagnelli C, Filippini P, Sagnelli E. Treatment of chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV. *World Journal of Virology*. 2015 February; 12(4).
- Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017 January; 2.
- Smith CJ, Ryom L, Morlat P, Pradier C, Reiss P, Kowalska JD. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014 July; 384.
- Mandorfer M, Schwabl P, Steiner S, Reiberger T, Peck-Radosavijevic M. Advances in the management of HIV/HCV coinfection. *Hepatology International*. 2016 January.
- Bedimo R, Abodunde O. Metabolic and Cardiovascular Complications in HIV/HCV-Coinfected Patients. *Current HIV/AIDS Reports*. 2016 December; 13(6).
- Chen TY, Ding EL, Seage III GR, Kim AY. Meta-Analysis: Increased Mortality Associated with Hepatitis C in HIV-Infected Persons Is Unrelated to HIV Disease Progression. 2009 October; 49.
- The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group. Liver-Related Deaths in Persons Infected With the Human Immunodeficiency Virus. *Archives of Internal Medicine*. 2006; 166(14).
- Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E. Progression of Chronic Hepatitis C to Liver Fibrosis and Cirrhosis in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2003 January; 36 | |.
- Boerekamps A, van den Berk G, Lauw FN, Leyten EM, van Kasteren ME, van Eeden A. Declining Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Dutch Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men After Unrestricted Access to HCV Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 May; 66(9).

Material suplementario proporcionado por el autor.

Tabla S1. Historial de exposiciones de riesgo por grupo poblacional

Tabla S1. Historial de exposiciones de riesgo por grupo poblacional					
	Total	>40 años	<40 años		
	N=195	n=77	n=118	OR (IC 95%)	p
Factores de Riesgo Tradicionales					
Antecedente Perforaciones	99 (50.7)	33 (42.6)	66 (55.9)	0.4 (0.2-0.78)	0.01
Antecedente de tatuajes	73 (37.4)	26 (33.8)	47 (39.8)	0.6 (0.3-1.2)	0.16
Antecedente de acupuntura	32 (16.4)	16 (20.7)	16 (13.5)	1.5 (0.6-3.6)	0.25
Historia de encarcelamiento	8 (4.1)	3 (3.9)	5 (4.2)	0.99 (0.14-6.1)	0.99
Antecedente de manicure/pedicure	73 (37.4)	32 (41.5)	41 (34.7)	1.3 (0.70-2.5)	0.33
Procedimientos dentales cruentos	125 (64.1)	58 (78.3)	67 (62.2)	2.1 (1.1-3.6)	0.02
Antecedentes quirúrgicos	101 (51.8)	49 (63.6)	52 (44)	2.0 (1.07-4.0)	0.01
Antecedentes quirúrgicos antes de 1994	27 (13.8)	18 (23.3)	9 (7.6)	3.7 (1.5-8.7)	<0.01
Antecedente de transfusión	24 (12.3)	11 (14.2)	13 (11.0)	1.3 (0.5-3.5)	0.48
Antecedentes transfusionales antes de 1994	14 (7.2)	7 (9.1)	7 (5.9)	1.5 (0.22-10.6)	0.62
Antecedente de uso de drogas intravenosas	5 (2.5)	3 (3.9)	2 (1.7)	2.3 (0.25-28.1)	0.35
Historia de enfermedades de transmisión sexual					
Recibe terapia antirretroviral	176 (90.2)	70 (90.9)	106 (89.9)	0.96 (0.2-3.6)	0.93
Carga viral indetectable en última visita	167 (85.6)	66 (85.7)	101 (85.9)	0.98 (0.3-2.7)	0.96
Antecedente de enfermedades de transmisión sexual (ETS) ulcerativas	116 (59.5)	44 (57.1)	72 (61)	0.8 (0.4-1.6)	0.57
Antecedente de ETS no ulcerativas	70 (35.8)	32 (41.5)	38 (32.2)	1.4 (0.7-2.7)	0.23
Antecedentes sexuales					
Número de parejas sexuales (RIC)	90 (15-200)	70 (10-300)	100 (20-200)	1.00 (0.99-1.0)	0.55
Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres	170 (87.2)	64 (83.1)	106 (89.8)	0.5 (0.16-1.5)	0.17
Relaciones sexuales anales insertivas no protegidas	93 (47.7)	31 (40.2)	62 (52.5)	0.6 (0.3-1.3)	0.17
Relaciones sexuales anales receptivas no protegidas	114 (58.4)	42 (54.5)	72 (61)	0.7 (0.37-1.7)	0.5
Fisting activo	49 (25.1)	16 (20.7)	33 (27.9)	0.6 (0.3-1.4)	0.29
Fisting receptivo	24 (12.3)	7 (9.0)	17 (14.4)	0.6 (0.21-1.7)	0.36

Tabla S1. Continuación					
Sangrado rectal durante o después de relaciones sexuales	95 (48.7)	29 (37.6)	66 (55.9)	0.4 (0.2-0.9)	0.03
Participación en sexo grupal	87 (44.6)	27 (35.0)	60 (50.8)	0.54 (.27-1.1)	0.07
Relaciones sexuales en sitios de encuentro	60 (30.7)	23 (29.8)	37 (31.3)	0.97 (.42-2.2)	0.95
Ha utilizado cocaína antes o durante las relaciones sexuales	69 (35.3)	22 (28.5)	47 (39.8)	0.63 (.32-1.2)	0.15
Ha utilizado poppers antes o durante las relaciones sexuales	125. (64.1)	40 (51.9)	85 (72)	0.42 (.21-.84)	<0.01

Relación entre gammaglutamil-transferasa y rigidez arterial en pacientes con infección por VIH

Martínez-Ayala Pedro, Alanis-Sánchez Guillermo Adrián, González-Hernández Luz Alicia, Andrade-Villanueva Jaime Federico, Ramos-Becerra Carlos, Ibarra-Jiménez Ruth Lisbeth, Félix-Castro Manuel Andrey, Soria-Rodríguez Raúl, Ponce-Orozco Octavio, Cardona-Müller David, Cardona-Muñoz Ernesto Germán, Loza-Salazar Aldo Daniel, González-Peña Diego Francisco, Serrano-Suárez Nicolás.

Autor para correspondencia

Pedro Martínez Ayala. Unidad de VIH, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Domicilio: Coronel Calderón 777, Colonia El Retiro, C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: pedro.martinez@cucs.udg.mx

Palabras clave: arteriosclerosis, cardiovascular, rigidez arterial, SIDA, VIH.
Keywords: AIDS, arterial stiffness, arteriosclerosis, cardiovascular, HIV.



Relación entre gammaglutamil-transferasa y rigidez arterial en pacientes con infección por VIH

Martínez-Ayala P^a, Alanis-Sánchez GA^b, González-Hernández LA^o, Andrade-Villanueva JF^o, Ramos-Becerra C^b, Ibarra-Jiménez RL^o, Félix-Castro MA^o, Soria-Rodríguez R^o, Ponce-Orozco O^o, Cardona-Müller D^b, Cardona-Muñoz EG^b, Loza-Salazar AD^o, González-Peña DF^o, Serrano-Suárez N^o.

Resumen

Introducción

Con la terapia antirretroviral moderna, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, la esperanza de vida en individuos infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es similar al de la población general. Debido a esto, la enfermedad cardiovascular (ECV) en VIH, además de tener una mayor incidencia, es también la principal causa de mortalidad en infectados que reciben terapia antirretroviral (TARV). Sin embargo, no está claro el grado en el que el estado inflamatorio asociado y los posibles efectos adversos de la TARV contribuyen a este elevado riesgo cardiovascular (CV). Por esta razón, la identificación de cambios subclínicos en el sistema cardiovascular, como la rigidez arterial, es importante para una correcta evaluación del riesgo CV en individuos con VIH de reciente diagnóstico. La velocidad de onda de pulso carótido-femoral (VOPcf) es un marcador de riesgo CV independiente y el estándar de oro para evaluar la rigidez arterial. Por lo cual, el objetivo del presente estudio fue el de evaluar la asociación entre factores de riesgo CV tradicionales, estado inmunológico, carga viral, función hepática y renal con la VOPcf en individuos con VIH sin tratamiento (*naïve*).

Material y Métodos

Se trata de un estudio transversal en individuos con VIH *naïve* a tratamiento. Evaluamos la VOPcf por medio de tonometría de aplanación como marcador de rigidez arterial. Así mismo, analizamos las asociaciones con carga viral (número de copias virales/mL), estado inmunológico (linfocitos T CD4+ y CD8+), lípidos séricos (colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad), proteína C reactiva (PCR) y función renal (creatinina sérica y depuración de creatinina calculada) y hepática (albúmina, gamma-glutamyl transferasa, aspartato aminotransferasa y alanina transaminasa).

Resultados

Cincuenta y un individuos (90.2% masculinos) fueron incluidos en el estudio. La media de edad fue de 33±10 años, con una prevalencia de tabaquismo de 70.5%. Así también, los individuos presentaron una prevalencia de lipoproteína de alta densidad (HDL) <40 mg/dl de 79.5%. Encontramos una asociación positiva entre gamma glutamil transferasa ($\rho=0.399$, $p<0.01$) con la VOPcf. Sin embargo, no se observaron asociaciones entre los factores de riesgo tradicionales, tabaquismo, función renal, lípidos séricos, estado inmunológico, carga viral o PCR con la rigidez arterial.

Discusión

Los individuos con VIH *naïve* a tratamiento presentaron una asociación entre rigidez arterial y GGT, un contribuyente del estrés oxidativo. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, así como los parámetros de carga viral, estado inmunológico, tabaquismo, función renal y hepática no se asociaron con la rigidez arterial.

Palabras clave: arteriosclerosis, cardiovascular, rigidez arterial, SIDA, VIH.

a. Unidad de VIH, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

b. Laboratorio de Mecánica Vascular. Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS). Guadalajara, Jalisco, México.

Autor para correspondencia

Pedro Martínez Ayala. Unidad de VIH, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Domicilio: Coronel Calderón 777, Colonia El Retiro, C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Contacto al correo electrónico: pedro.martinez@cucs.udg.mx

The relationship of gamma-glutamyltransferase to arterial stiffness in HIV patients

Abstract

Introduction.

With modern antiretroviral therapy, early diagnosis and treatment, life expectancy of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects is similar to that of the general population. As a result, cardiovascular disease (CVD) in HIV, besides having a higher incidence, is also the most common cause of death among subjects receiving antiretroviral therapy. However, it is not clear to which degree the associated inflammatory state and the adverse effects of antiretroviral therapy contribute to this higher risk of CVD. For this reason, identification of subclinical changes in the CV system, such as arterial stiffness, is important for a correct cardiovascular risk evaluation in newly diagnosed HIV individuals. Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) is an independent biomarker of CVD and is considered the gold standard to assess arterial stiffness. For this reason, the aim of the present study was to evaluate the association of traditional cardiovascular risk factors, immunological state, viral load, hepatic and renal function with cfPWV in HIV individuals without treatment (naïve).

Material and Methods.

We conducted a cross-sectional study in HIV naïve patients. We measured cfPWV by aplanation tonometry as marker of arterial stiffness. Likewise, we assessed the associations between viral load (number of viral copies), immunological state (T CD4 and CD8 lymphocytes), serum lipids (total cholesterol, triglycerides, and low and high density lipoproteins), C-reactive protein (PCR), and kidney (serum creatinine and creatinine clearance) and liver function (albumin, gamma-glutamyltransferase, aspartate aminotransferase and alanine transaminase).

Results.

Fifty-one individuals (90.2% males) were included in the study. Mean age was 33 ± 10 years old with a smoking prevalence of 70.5%. Additionally, individuals had a prevalence of high density lipoprotein below 40 mg/dl of 79.5%. We found a positive association between gamma-glutamyl transferase and cfPWV ($\rho=0.399$, $p<0.01$). However, we did not observe any associations between the rest of the parameters of kidney function, serum lipids, immunological state, viral load or PCR with arterial stiffness.

Discussion.

Individuals HIV treatment naïve exhibited an association between arterial stiffness and GGT, a contributor of oxidative stress. The traditional risk factors, together with parameters of viral load, immunological state, smoking habits, liver and renal function were not associated with arterial stiffness.

Key Words: AIDS, arterial stiffness, arteriosclerosis, cardiovascular, HIV.

Introducción

Debido a la terapia antirretroviral actual, el diagnóstico temprano de pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y su tratamiento oportuno, la expectativa de vida de los individuos con infección por VIH no difiere significativamente respecto a la población general¹. Como resultado, gran parte de las condiciones médicas relacionadas a la edad son comunes en esta población, por consiguiente, la enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de muerte en pacientes con VIH que están bajo tratamiento antirretroviral². La identificación de cambios subclínicos en el sistema cardiovascular, incluyendo disfunción endotelial y el incremento en la rigidez arterial, son de suma importancia para la prevención y predicción de eventos cardiovasculares. Estudios previos han mostrado que la rigidez arterial es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares y que está asociada con mortalidad por todas las causas³.

La infección crónica por VIH es considerada un estado de inflamación persistente, el cual juega un rol importante en el envejecimiento vascular acelerado y el desarrollo de

condiciones como la enfermedad cardiovascular. En pacientes infectados por VIH, existe evidencia basada en estudios epidemiológicos que demuestra un riesgo incrementado de infarto al miocardio y evento vascular cerebral, el cual persiste aún después de ajustar por factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular^{4,5}. Lo anterior sugiere la existencia de otros factores, como la activación inmune y el estrés oxidativo, que contribuyen a los ya conocidos factores de riesgo tradicionales.

Los primeros estudios sobre rigidez arterial en pacientes con VIH revelaron una mayor rigidez arterial en pacientes con VIH respecto a sus controles. No obstante, la mayor parte de estos estudios fueron con muestras pequeñas en individuos con una mayor evolución de la enfermedad y con terapia antirretroviral establecida⁶⁻¹⁰. Para establecer el impacto de los factores asociados a VIH en la vasculatura, se necesitan estudios a gran escala que controlen cofactores como el tabaquismo, tiempo de evolución, presencia de enfermedades cardiovasculares y tipo de terapia antirretroviral. El objetivo de nuestro estudio fue establecer asociaciones entre rigidez arterial en pacientes con infección por VIH sin tratamiento

previo con marcadores de inflamación sérica, parámetros inmunológicos y metabólicos.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal en los pacientes de la Unidad de VIH del Hospital Civil de Guadalajara. El estudio fue realizado de abril 2015 a diciembre 2017. Los criterios de inclusión incluían: a) pacientes con infección por VIH *naïve* a tratamiento mayores de 18 años, b) Ausencia de enfermedades reumatológicas, neoplásicas, así como infecciones oportunistas que se asociaran con un estado inflamatorio agregado a la infección por VIH *per se*. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Local de Investigación del Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, además de realizarse de acuerdo a la última enmienda de la Declaración de Helsinki.

Características demográficas

Se evaluó la presencia de comorbilidades por medio de exploración física completa e interrogatorio por medio de personal de salud calificado. El peso y la altura se evaluaron con una báscula calibrada con ropa ligera y sin zapatos. El índice tabáquico se cuantificó como números de cigarrillos fumados al día, multiplicado por años durante los cuales se fumó y dividido entre 20. Tanto la exploración física como la evaluación de parámetros vasculares y serológicos se realizaron el mismo día.

Análisis bioquímico

Se realizó la toma de una muestra de sangre venosa, posterior a un ayuno de 8 horas, obtenida de la vena antecubital. Se determinó química sanguínea para evaluar función hepática (albúmina, aspartato aminotransferasa, alanina transaminasa, gamma glutamil transferasa), proteína C reactiva y perfil de lípidos que incluía colesterol total, triglicéridos, lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL), por método de colorimetría con el equipo Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, USA). El conteo de linfocitos T CD4+ y T CD8+ se realizó por citometría de flujo con el equipo FACScalibur System (Beckton Dickinson, San Jose, CA). La cuantificación de la carga viral de VIH-1, fue por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con el equipo COBAS Ampli-Prep/Cobas TaqMan (CA/CTM, Roche Diagnostics, Meylan, Francia). Las pruebas sanguíneas se realizaron en el laboratorio de análisis bioquímico del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Rigidez arterial

La medición de la rigidez arterial se realizó por medio de tonometría de aplanación (PulsePen, Diatechne, Milan, Italy). Las mediciones se realizaron por un investigador único entrenado, en un cuarto con temperatura controlada a 22° C. Previo a la medición, los pacientes tuvieron 15 minutos de reposo en posición supina para lograr estabilización hemodinámica. Se les instruyó a los participantes abstenerse de fumar, consumir bebidas alcohólicas o con cafeína 24

horas previas a la evaluación. Se realizaron dos mediciones consecutivas y se utilizó el promedio cuando la diferencia era menor a 0.5 m/s. De lo contrario, se realizó una tercera medición y se tomó la mediana para el análisis¹¹.

Análisis estadístico

Se reportan medias, desviación estándar y rangos para las variables numéricas y proporciones para las frecuencias de variables categóricas. Previo al análisis inferencial se evaluó la normalidad de distribución de los datos con la prueba Shapiro-Wilk. La correlación entre la rigidez arterial y las variables independientes se utilizó la Rho de Spearman o coeficiente de correlación de Pearson según su distribución. Se empleó el software SPSS versión 21 (SPSS v22, Chicago, IL, USA) para el análisis estadístico y GraphPad Prism (GraphPad Software, CA, USA) para la representación gráfica. Se consideró un nivel <0.05 a dos colas, como estadísticamente significativo.

Resultados

Se analizaron 51 individuos (90.2% masculinos) con infección por VIH *naïve* a TARV con una edad media de 33.3±10 años. Los individuos presentaron una incidencia de tabaquismo 70.5%, solo dos sujetos (4.4%) con diagnóstico de diabetes e hipertensión arterial. El promedio de los niveles de presión arterial braquial se encontraron dentro del rango normal (Tabla 1). En cuanto a la dislipidemia, la prevalencia de HDL bajo fue de 79.5%, LDL elevado en 4.5% y colesterol total elevado en 4.5% de los individuos. Se observaron niveles de hemoglobina, hematocrito y función renal dentro de parámetros fisiológicos. Se encontró además, una prevalencia de niveles de linfocitos T CD4+ <200 de 20.5% y una carga viral > 50,000 copias en el 59.1% (Tabla 2).

En el análisis bivariado, no se encontró asociación entre el perfil lipídico, tabaquismo, función renal o estado inmunológico con la VOPcf (Tabla 3). Sin embargo, entre los parámetros de función hepática, la GGT ($\rho=0.399$; $p<0.01$) se correlacionó con la VOPcf (Figura 1).

Discusión

La evidencia existente señala que la población que vive con VIH, especialmente los que están en terapia antirretroviral, tienen un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular, comparado con personas no infectadas de la misma edad¹²⁻¹⁴. Se ha encontrado además, una gran proporción de isquemia miocárdica asintomática en adultos infectados con VIH, en pacientes con y sin terapia antirretroviral¹⁵. De forma interesante, la interrupción del tratamiento antirretroviral se asocia asoció con un incremento del riesgo cardiovascular a corto plazo, como se demostró en el estudio “*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*” (SMART, por sus siglas en inglés), resaltando la complicada naturaleza de los mecanismos involucrados en el riesgo cardiovascular en esta población¹⁶. En el presente estudio, con pacientes jóvenes de reciente diagnóstico de VIH, la rigidez arterial se asoció con una elevación de la GGT, el cual es un pro-oxidante del espacio extracelular, mas no con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Tabla 1. Datos demográficos y rigidez arterial en individuos con VIH

	n= 51
Edad (años)	33 (18-58)
Sexo (H/M)	39/5
IMC (kg/m ²)	23 (16.3-32.7)
Tabaquismo	31 (70.5 %)
Diabetes Mellitus	2 (4.4%)
Hipertensión	2 (4.4%)
PAS (mmHg)	116.4 (92-140)
PAD (mmHg)	64.8 (49-97)
PAM (mmHg)	81 (67-101)
VOPcf (m/s)	7.4 (5.1-12.7)

Valores presentados en frecuencia (%) y mediana (rango) de acuerdo al tipo de variable.
Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media; VOPcf, velocidad de onda de pulso carótido-femoral.

La GGT es una enzima localizada en la superficie externa de la membrana celular de múltiples tipos celulares, a excepción de los eritrocitos¹⁷, que contribuye a mantener las concentraciones de glutatión citoplásmico el cual ayuda a la defensa celular contra el estrés oxidativo. Sin embargo, en el espacio extracelular la GGT es la responsable del catabolismo del glutatión, y por ende, un pro-oxidante del espacio extracelular, vía la reducción de Fe₃⁺ a su forma bivalente y liberación de radicales reactivos de oxígeno. La liberación de estos radicales de O₂, producen oxidación de las partículas LDL en el espacio extracelular¹⁸⁻²⁰, disfunción endotelial, estimulación de la adhesión de monocitos y apoptosis en la pared vascular²¹. Varios estudios han identificado a la GGT como un marcador de riesgo para ECV, incidencia y mortalidad relacionada a cáncer^{18,22,23}. Kim y cols., encontraron en su estudio, con el puntaje de Framingham, que el riesgo a 10 años se correlacionó significativamente con los niveles de GGT, ajustando la edad, sexo, consumo de alcohol y otros factores conocidos de riesgo cardiovascular²². Así mismo, Ruttman y cols., encontraron una asociación lineal entre el nivel de GGT y el incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. En su estudio, reportaron que los hombres con niveles de GGT entre 42-55 U/L exhibían un incremento del 39% en el riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁸, que fue el rango promedio encontrado en nuestro grupo de estudio. De manera similar, los niveles > 36 U/L se asociaron con un incremento del 51% de eventos cardiovasculares fatales, siendo los hombres los que presentaron una mayor mortalidad (61%), comparado con las mujeres (16%).

Respecto a la relación entre la rigidez arterial y los niveles de GGT en pacientes con VIH, nuestros resultados

Tabla 2. Perfil lipídico, biometría hemática, función renal y hepática de los individuos con VIH

	n= 51
<i>Riesgo cardiovascular</i>	
Colesterol total (mg/dL)	151 (93-258)
HDL-c (mg/dL)	34.5 (18-81)
LDL-c (mg/dL)	90.6 (49-183)
Triglicéridos (mg/dL)	140 (43-324)
PCR (mg/dL)	4.9 (0.2-46.5)
<i>Conteo celular</i>	
Hb (g/L)	14.6 (10.3-17.9)
Hematocrito (%)	44.4 (30-55)
<i>Función renal</i>	
CrS (mg/dL)	0.86 (0.5- 1.39)
TFGe (ml/min/1.73m ²)	94.4 (46-140.6)
<i>Función hepática</i>	
AST (UI/L)	29.7 (11-72)
ALT (UI/L)	32.7 (8-130)
GGT (UI/L)	44.3 (9-250)
Albúmina (mg/dL)	4.1 (2.8-5.1)
<i>Estado inmunológico</i>	
CD4+ (cél/mcL)	428 (39-1233)
Carga viral (cél/mcL)	185,537 (1,173-2'790,000)
CD8+ totales (cél/mcL)	1,204 (351-3,529)
Razón CD4/CD8	0.39 (0.07-1.10)

Valores presentados con mediana (rango)

Abreviaturas: HDL-c, lipoproteínas de alta densidad; LDL-c, lipoproteínas de baja densidad; PCR, proteína C-reactiva; Hb, hemoglobina; CrS, creatinina; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada con la fórmula CKD-EPI; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina transaminasa; GGT, gamma glutamil-transferasa; CD4+, linfocitos T CD4+; CD8+, linfocitos T CD8+.

concuerdan con los reportados por Schillaci y cols.⁹ En su estudio encontraron una asociación directa, entre la VOPcf y los niveles séricos de GGT. Siendo la edad, la presión arterial media y los niveles de GGT los predictores independientes de la VOPcf. De manera similar, varios estudios en poblaciones sin VIH, han demostrado la asociación con rigidez arterial y niveles de GGT^{23,24}.

Tabla 3. Correlación bivariada entre VOPcf con parámetros de riesgo cardiovascular, función renal, hepática y estado inmunológico

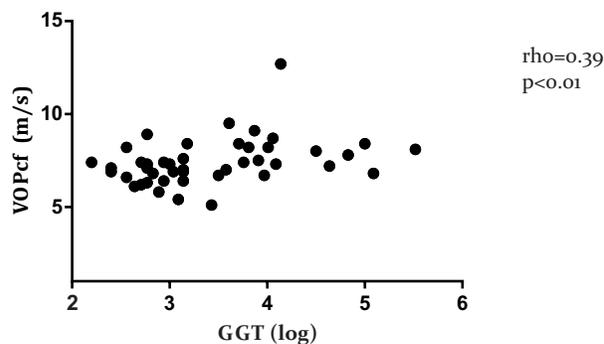
	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>Riesgo cardiovascular</i>		
Colesterol total	0.132	0.37†
HDL-c	0.181	0.24†
LDL-c	0.105	0.49*
Triglicéridos	-0.018	0.90†
PCR	0.158	0.30*
<i>Tabaquismo</i>		
Índice tabáquico	-0.139	0.47*
No. De cigarrillos/día	-0.249	0.18*
Años fumando	0.133	0.49*
<i>Función renal</i>		
CrS	-0.134	0.35†
TFGe	-0.084	0.58†
<i>Función hepática</i>		
AST	0.134	0.38*
ALT	0.168	0.26*
GGT	0.399	<0.01*
Albúmina	-0.097	0.53†
<i>Estado inmunológico</i>		
CD4+	-0.233	0.12†
CD8+ totales	-0.067	0.66*
Razón CD4/CD8	-0.221	0.15*
Carga viral	-0.064	0.67*

†Coeficiente de correlación de Pearson

*Rho de Spearman

Abreviaturas: HDL-c, lipoproteínas de alta densidad; LDL-c, lipoproteínas de baja densidad; PCR, proteína C-reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular; Cr, creatina; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada con la fórmula CKD-EPI; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina transaminasa; GGT, gamma glutamil-transferasa; CD4+, linfocitos T CD4+; CD8+, linfocitos T CD8+.

La evidencia que proviene de estudios epidemiológicos fuertemente apoya una relación directa entre GGT elevada y riesgo de un evento cardiovascular. Sin embargo, la adición de la GGT a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales

**Figura 1.** Correlación bivariada GGT y VOPcf en individuos VIH+.

no mejora los modelos predictores de eventos cardiovasculares²⁵⁻²⁷. Es necesario establecer los factores causales de este riesgo cardiovascular incrementado, para así iniciar medidas preventivas oportunas en nuestra población relativamente joven y evitar la gran carga de ECV observada en países desarrollados.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio realizado en población mexicana que explora la rigidez arterial en pacientes infectados por VIH. Es de suma importancia tener predictores de ECV en población mexicana, ya que se ha demostrado que el fenotipo vascular hispano difiere de las poblaciones caucásicas²⁸, de donde deriva la mayor parte de la evidencia correspondiente a los factores de riesgo tradicionales y de rigidez arterial con la ECV²⁹. Al explorar el grupo de pacientes *naïve* a tratamiento, nos permite excluir al tratamiento antirretroviral como una de las causas involucradas en el incremento en el riesgo cardiovascular propio de esta población, quedando como potenciales explicaciones los factores de riesgo tradicionales y el VIH *per se* como las etiologías principales.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio incluyen, la imposibilidad de establecer una asociación causal debido a su naturaleza observacional, por lo que se necesitan estudios prospectivos a gran escala para clarificar los factores de riesgo asociados en esta población. Además, no se contaron con marcadores de disfunción endotelial, ni marcadores inflamatorios que previamente han predicho riesgo de eventos cardiovasculares como la proteína C reactiva ultrasensible³⁰.

Conclusión

En pacientes con reciente diagnóstico de VIH *naïve* a tratamiento, se observó una asociación positiva entre los niveles séricos de GGT y la rigidez arterial, más no con factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Sugiriendo el incremento del estrés oxidativo como uno de los mecanismos relacionados con el deterioro de la función vascular en pacientes jóvenes con VIH.

Financiamiento y conflicto de interés

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Lewden C, Chêne G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;46(1):72-7.
- Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR, Torian LV. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Annals of internal medicine*. 2006;145(6):397-406.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
- Freiberg M, Chang C, Kuller L, Skanderson M, Lowy E, Kraemer K, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013; 173: 614-22.
- Anne-Lise P, Chang C-CH, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M, et al. Human immunodeficiency virus infection, cardiovascular risk factor profile and risk for acute myocardial infarction. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2015;68(2):209.
- Papita A, Albu A, Fodor D, Itu C, Cârstina D. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV infected patients. *Medical ultrasonography*. 2011;13(2):127.
- van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, Joven J, op't Roodt J, Rabelink TJ, et al. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1117-23.
- Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, Savarese G, Mannarino MR, Baldelli F, et al. Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(11):2381-5.
- Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, Mannarino MR, Helou J, Pirro M, et al. Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection. *Hypertension*. 2008;52(2):308-13.
- Seaberg EC, Benning L, Sharrett AR, Lazar JM, Hodis HN, Mack WJ, et al. Association between human immunodeficiency virus infection and stiffness of the common carotid artery. *Stroke*. 2010;41(10):2163-70.
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank J, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension*. 2012;30(3):445-8.
- Friis-Møller N, Sabin C, Weber R, El-Sadr W, Reiss P, Thiebaut R, et al. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs for the D: A: D Study Group. *New England Journal of Medicine*. 2003.
- Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2003;33(4):506-12.
- Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):702-10.
- Carr A, Grund B, Neuhaus J, El-Sadr WM, Grandits G, Gibert C, et al. Asymptomatic myocardial ischaemia in HIV-infected adults. *Aids*. 2008;22(2):257-67.
- Group SfmMoATS. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(22):2283-96.
- Castellano I, Merlino A. γ -Glutamyltranspeptidases: sequence, structure, biochemical properties, and biotechnological applications. *Cellular and molecular life sciences*. 2012;69(20):3381-94.
- Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. γ -Glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults. *Circulation*. 2005;112(14):2130-7.
- Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De DC, Mezzetti A, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation—a potential mechanism in atherosclerosis. *Journal of investigative medicine*. 1999;47(3):151-60.
- Frey A, Meckelein B, Weiler-güttler H, Möckel B, Flach R, Gassen Hg. Pericytes of the brain microvasculature express γ glutamyl transpeptidase. *The FEBS Journal*. 1991;202(2):421-9.
- Go Y-M, Jones DP. Intracellular proatherogenic events and cell adhesion modulated by extracellular thiol/disulfide redox state. *Circulation*. 2005;111(22):2973-80.
- Kim K-N, Kim K-M, Lee D-J, Joo N-S. Serum gamma-glutamyltransferase concentration correlates with Framingham risk score in Koreans. *Journal of Korean medical science*. 2011;26(10):1305-9.
- Zhu C, Xiong Z, Zheng Z, Chen Y, Qian X, Chen X. Association of serum gamma-glutamyltransferase with arterial stiffness in established coronary artery disease. *Angiology*. 2013;64(1):15-20.
- Saijo Y, Utsugi M, Yoshioka E, Horikawa N, Sato T, Gong Y, et al. The relationship of gamma-glutamyltransferase to C-reactive protein and arterial stiffness. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008;18(3):211-9.
- Ndrepepa G, Braun S, Schunkert H, Laugwitz K-L, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and prognosis in patients with coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2016;452:155-60.
- Kengne AP, Czernichow S, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: pooling of three British Health Surveys. *Journal of hepatology*. 2012;57(5):1083-9.
- Kunutsor SK, Bakker SJ, Kootstra-Ros JE, Gansevoort RT, Dullaart RP. Circulating gamma glutamyltransferase and prediction of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):356-64.
- Markert MS, Della-Morte D, Cabral D, Roberts EL, Gardener H, Dong C, et al. Ethnic differences in carotid artery diameter and stiffness: the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):827-32.
- Salinas CAA, Pérez FJG, Garber IL, Chávez CV, Méndez ÓP, Romero CP. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Endocrinología. *Revista de Endocrinología y nutrición*. 2004;12(1):7-41.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein J, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21):2195.

Incidence and prevalence of Diabetes mellitus type 2 in people receiving care for HIV in a third level health care center in Mexico City

Cano-Torres Jorge O, Caro-Vega Yanink N, Crabtree-Ramírez Brenda, Sierra-Madero Juan G, Belaunzarán-Zamudio Pablo F.

Autor para correspondencia

Pablo F. Belaunzarán-Zamudio, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Unidad del Paciente Ambulatorio, 5º Piso, Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Del Tlalpan, Cd. De México, MEXICO. CP 14080. Contacto al correo electrónico: p.belaunz@infecto.mx

Palabras clave: Antirretroviral, comorbilidad, diabetes mellitus, infección por VIH, prevalencia
Keywords: antiretroviral, comorbidity, diabetes mellitus, HIV infection, prevalence



Incidence and prevalence of Diabetes mellitus type 2 in people receiving care for HIV in a third level health care center in Mexico City

Cano-Torres JO, Caro-Vega YN, Crabtree-Ramírez B, Sierra-Madero JG, Belaunzarán-Zamudio PF

Resumen

Introducción

La carga global de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha ido en aumento en las últimas décadas, y en México es la principal causa de muerte desde el 2000. Avances en la expectativa de vida de personas que viven con VIH (PVCVIH) ha conducido al aumento de enfermedades crónico-metabólicas y cardiovasculares como la DM2. La información acerca de la prevalencia de DM2 entre PVCVIH es insuficiente, por lo que estimamos la incidencia y prevalencia anual de DM2 entre personas PVCVIH en México.

Material y Métodos

A través de un análisis retrospectivo de una cohorte de adultos recibiendo atención en el INCMNSZ entre 2000-2017 se estimó la incidencia y prevalencia anual de DM2 entre pacientes que recibían atención activamente en cada año del estudio.

Resultados

De un total de 3338 pacientes incluidos, 123 fueron identificados como pacientes con diabetes al final del periodo de estudio. La prevalencia anual de diabetes entre los pacientes atendidos en la clínica se incrementó de 2.4% en 2000 a 4.5% en 2017; la mediana de edad al diagnóstico de DM2 fue 42.15 años, con una mediana de 7.45 años posteriores al diagnóstico de VIH. Además, el número de cualquier comorbilidad entre los pacientes con DM2 fue mayor (4 vs 1, $p < 0.001$), de las cuales las enfermedades no-relacionadas al VIH fueron más frecuentes entre los pacientes con DM2 (3 vs 1, $p < 0.001$).

Discusión

En resumen, nuestros hallazgos revelan que entre una población de adultos infectados con VIH recibiendo atención en el INCMNSZ, la DM2 fue una comorbilidad relativamente infrecuente, aunque con un número elevado de comorbididades.

Palabras clave: *antirretroviral, comorbilidad, diabetes mellitus, infección por VIH, prevalencia*

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México City, México.

Autor para correspondencia

Pablo F. Belaunzarán-Zamudio, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Unidad del Paciente Ambulatorio, 5º Piso, Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Del Tlalpan,
Cd. De México, MEXICO. CP 14080.
Contacto al correo electrónico:
p.belaunz@infecto.mx

Incidence and prevalence of Diabetes mellitus type 2 in people receiving care for HIV in a third level health care center in Mexico City

Abstract

Introduction.

The diabetes mellitus type 2 (T2D) burden is rising worldwide, and in Mexico it has been the leading cause of death since 2000. Improved life expectancy of people living with HIV (PLWH) have led to an increase in chronic diseases such as T2D in such population. Estimates of T2D prevalence among HIV-infected adults are lacking, thus we assessed the annual incidence and prevalence of T2D among PLWH in Mexico.

Material and Methods.

A retrospective analysis using cohort data of adults receiving care for HIV at the INCMNSZ between 2000-2017 by performing a series of annually repeated cross-sectional analysis to estimate the annual prevalence and incidence of T2D among all people actively receiving care each year, during the study period.

Results.

During the period of the study, 3,338 patients were included and 123 were identified as diabetic at the end of follow-up. The annual prevalence of T2D among people receiving care for HIV increased from 2.4% in 2000 to 4.5% in 2017; the median age of T2D diagnosis was 42.15 years after a median of 7.45 years of HIV diagnosis. Also, overall comorbidities were more common in T2D patients (4 vs 1, $p < 0.001$) when compared to non-T2D from which non-AIDS defining events were more frequent among people with diabetes (3 vs 1, $p < 0.001$).

Discussion.

Our findings revealed that among a population of adults receiving care for HIV at the INCMNSZ, T2D was a relatively infrequent comorbidity but with a high burden of comorbidities.

Key Words: antiretroviral, comorbidity, diabetes mellitus, HIV infection, prevalence

Background

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a prominent public health problem in Mexico. In 2016, the prevalence of T2D in the adult population was 9.4%.¹ Population growth, aging, and major changes in lifestyle have all contributed to an increased prevalence of T2D.² In Mexico since the year 2000, diabetes mellitus is the lead cause of death in women and the second most common cause in men in Mexico, just after coronary heart disease, a condition that is frequently result from T2D.³ Moreover, T2D is a progressive condition for which continuous medical care is required to minimize the risk of acute and long-term complications.⁴ Treatment often require a multiple drugs approach, and the choice between different agents depend to each patient's profile^{5,6} and yet, comorbidity usually exists and increases in old age⁷ jeopardizing treatment options, as interaction between drugs and complications from diabetes can occur.^{8,9}

Advances in treatment of HIV infection have led to decreased mortality and increased life expectancy among HIV-infected persons.^{10,11} Therefore, chronic metabolic and cardiovascular diseases such as T2D are gaining importance as causes of morbidity and mortality among people living with HIV (PLWH).¹² The co-existence of T2D has been associated to increased risk of disability,¹³ psychomotor impairment of probable vascular origin,¹⁴ chronic kidney disease,¹⁵ and may further increase the risk of tuberculosis

among PLWH.¹⁶ Thus, increasing cost of health care for PLWH associated to an increasing frequency of chronic comorbidities, including diabetes, are predictable.¹⁷

Hence, estimating the frequency of T2D among PLWHIV is important for health care services planning. While the burden of T2D among the general Mexican adult population has been previously described,¹⁸ estimates of T2D prevalence among HIV-infected adults are lacking. Thus, we used cohort data from the HIV/AIDS Clinic of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) to assess the annual incidence and prevalence of T2D among people living with HIV in Mexico.

Methods

Study setting

The HIV/AIDS Clinic is located at the INCMNSZ, a third-level referral hospital in Mexico City administrated by the Secretaría de Salud in México. The HIV Clinic is one the oldest and largest centers for HIV care in the country with more than 2,000 active patients. Our center serves as referral site for management of complex health problems including patients with advanced HIV associated disease, neoplasias, HCV co-infection, and extensive antiretroviral resistance.

Study design

We conducted a retrospective analysis using cohort data of

all HIV, actively infected adults receiving at the INCMNSZ with at least one visit after being enrolled in the clinic, during each calendar year within the study period (2000-2017). We performed a series of annually repeated cross-sectional analysis to estimate the annual prevalence and incidence of T2D among all people actively receiving care each year during the study period.

Definitions and data collection

We defined “actively receiving care” if the patient had at least one visit during the year. Each patient contributed with data each year as long as they continued actively in care for that year. The definition of T2D was based on registered diagnosis on the clinic’s database. The diagnosis can be either self-reported, diagnosed or confirmed in our center based on international normative diagnostic criteria.⁵ Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight in kilograms to the square of height in meters. We used for this analysis date of enrollment to care, HIV diagnosis and T2D diagnosis, in addition to sociodemographic and clinical information.

We retrieve data from the HIV/AIDS clinic database that prospectively collects information on all patients receiving care in our clinic as part of our collaboration with the Caribbean, Central and South America network for HIV epidemiology (CCASAnet).¹⁹ Ascertainment of any new AIDS-defining events (ADEs) and non-AIDS-defining events (NADEs) is performed by the attending physicians and fellows every medical visit, registered in standardized print formats, and manually collected by data managers. The database is subjected routinely to internal and external audits and errors correction for quality control purposes.²⁰

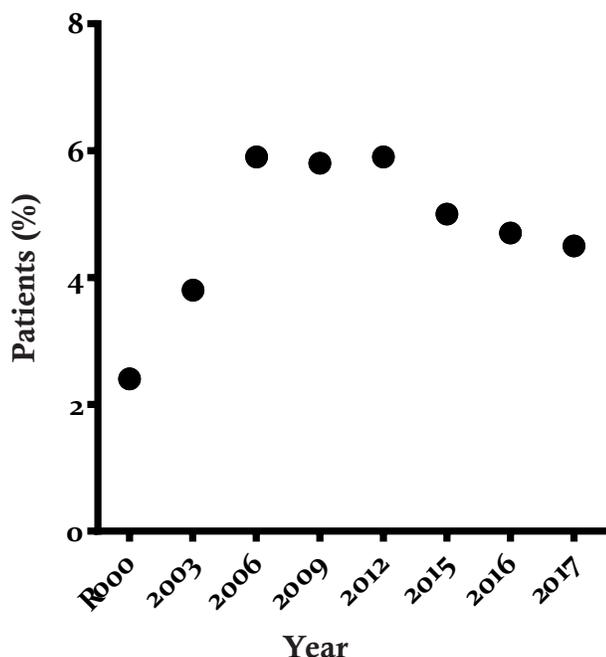


Figure 1. Annual prevalence of T2D in people actively receiving HIV care at HIV/AIDS Clinic of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán in Mexico City, from 2000-20017

To calculate the prevalence of T2D, the total number of people receiving HIV care each year was used as denominator and the total number of people receiving HIV care with T2D as numerator.

Statistical methods

We summarized data as medians (IQR) for continuous variables, and as percentages for categorical variables. We compared sociodemographic and clinical characteristics between patients diagnosed with T2D and their counterparts using the Kruskal-Wallis test for continuous variables, and chi-square test and Fisher-exact test to compare proportions of categorical variables. We calculated the percentage of patients with T2D relative to the total number of patients active in care by calendar year. We estimated unadjusted incidence dividing the annual proportion of newly diagnosed cases of T2D over patients actively receiving care per year. Analyses were performed using STATA Software (version 14).

Ethical considerations

The Scientific and the Ethics Committees of the INCMNSZ have approved the use of anonymized, demographic and clinical data collected during routine care of our patients for research purposes as part of the CCASAnet project. We comply with the principles of the Declaration of Helsinki.²¹

Results

Frequency of Diabetes mellitus among people receiving care for HIV.

There were 3338 patients actively receiving care at any given year between 2000 and 2017. Only 123 (3.95%) of them were registered as having T2D at any time while receiving care. The annual prevalence of diabetes among people receiving care for HIV increased from 2.4% in 2000 to 4.5% in 2017 (Figure 1). In 2000, there were 15 (3.3%) patients diagnosed with T2D among 454 receiving care for HIV (11 prevalent cases and 4 incident cases). In average, five patients were diagnosed with T2D each year (Table 1). In the years of 2004 and 2006, ten patients were diagnosed each with T2D, while no new cases of T2D were identified in 2013. The prevalence of T2D steadily increased since 2000 until a peak of 6.1% in 2011 was reached; in the following years a sustained decrease trend, which accentuated in 2015-2016 (5% to 4.7%), was observed until the end of follow up. Patients receiving care in our clinic increased from 454 patients in 2001 to nearly 2,000 in 2017; in average 86 additional patients became active each year. We recorded 198 deaths during follow up, from which eight were diabetic patients.

Characteristics of patients with HIV by Diabetes status

Median age at diabetes diagnosis was 42.15 years; and, by the date of their last visit had been diagnosed with T2D for 9.56 years (IQR 6-15). Most patients (n=92, 75%) were diagnosed with T2D while receiving care for HIV. In average, 7.45 (IQR 4-11) years after being diagnosed with HIV. People with Diabetes were older (44 vs 34 years, $p<0.001$), less educated (11 years vs 13 years, $p=0.013$), with higher BMI (24 vs 22, $p=0.002$), had been living longer with HIV (15.09 years vs 6.96 years, $p=<0.001$), had more AIDS at any given time (47% vs 35%, $p=0.006$), and had more comorbidities (4 vs 1, $p<0.001$). Also, non-AIDS defining events were more

Tabla 1. Annual incidence and prevalence of DM2 among people actively receiving care for HIV at the HIV/AIDS Clinic of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán in Mexico City (2000-2017)

Enrollment year	Diabetic diagnosis incidence ^a	Diabetic prevalence (%) ^b	Total active
2000	4	11(2.4)	454
2001	7	16 (3.3)	490
2002	1	19 (3.4)	553
2003	4	25 (3.8)	662
2004	10	36 (4.8)	746
2005	8	47 (5.6)	836
2006	10	53 (5.9)	894
2007	5	52 (5.5)	954
2008	9	61 (5.7)	1078
2009	5	68 (5.8)	1163
2010	9	77 (6)	1267
2011	8	84 (6.1)	1366
2012	3	87 (5.9)	1462
2013	0	87 (5.4)	1597
2014	1	86 (5.1)	1665
2015	1	89 (5)	1773
2016	3	89 (4.7)	1864
2017	2	87 (4.5)	1892

a. New cases of diabetes per calendar year.

b. Out of total active patients

frequent among people with T2D (3 vs 1, $p < 0.001$). The percentage of male patients, socioeconomic status and frequency of AIDS-related events during follow-up were similar (Table 2).

Discussion

In this study to estimate the annual incidence and prevalence of T2D among people receiving care for HIV in Mexico, we observed an overall prevalence of 4% over a 15-year period. While the annual prevalence of diabetes had a tendency to increase the first six years, it remained low and stable around 5% after 2004 due to low incidence and increasing size of our clinic. Overall, people with T2D in our HIV clinic were 10 years older at enrolment, had higher BMI,

and had poorer health as reflected by the higher number of NADEs and co-morbidities, but also had been receiving care for HIV for longer than their non-diabetic counterparts. They were also comparatively younger when diagnosed with T2D than average age of diagnosis in Mexico which is 48 years², were less educated and notably, were enrolled in the clinic at more advanced stages of HIV associated disease, as reflected by the higher proportion of people diagnosed with AIDS and lower CD4 cells.

The prevalence of T2D in our clinic is notably lower than T2D in the adult general population in Mexico, which was estimated at 9.4% in the most recent national survey.¹ This finding was unexpected, considering that our clinic is a referral center and that previous reports have associated chronic systemic inflammation^{22,23} antiretroviral drug-induced mitochondrial dysfunction, and lipodystrophy with increased frequency of comorbidities²⁴. Selection bias through different mechanisms such as a relatively young population of adults receiving care in our clinic, low proportion of women in our cohort, higher attrition and mortality among those at risk of diabetes, and lower frequency of obesity, may account for this difference. The clear demographic and morphologic differences between patients with and without T2D partially support that traditional factors, are associated with increasing risk of T2D in an ageing population receiving care for HIV in our clinic.^{13,25-27}

Even so, in this cohort of PLWH the diagnosis of T2D was established at a mean younger age than that of the Mexican, diabetic, general population. Nevertheless, it took in average eight years in care for HIV to be diagnosed with T2D; which is consistent with a previous report in which median time to T2D development was seven years.²⁸ While chronic immune activation and persistent inflammation might have contributed to earlier onset of diabetes in our cohort, most likely, close monitoring of serum glucose during ART allowed an earlier diagnosis. Non-AIDS defining events were also more frequently observed among people with Diabetes, which is expected. There is extensive evidence that people with T2D, not-coinfected with HIV is prone to an increased prevalence of comorbidities, hospitalization rates and mortality. As both diseases accentuate and accelerate age-associated comorbidities due to heightened inflammation²⁹, further evidence is needed for better characterization of the aging mechanisms in the co-existence of diabetes and HIV.

Our study is subject to several limitations. First, our definition for diabetes was based on database report by physicians rather than through scheduled laboratory diagnostic criteria. Despite monitoring and quality control procedures²⁰ ascertainment errors might have led us to underestimated the prevalence and incidence of diabetes in our cohort. Second, because of relatively small number of people with Diabetes, our analyses were less powered to identify some potentially important differences between groups. Third, for several of the comorbidities outcomes, we detected a substantial fraction of the conditions were not properly documented, limited to being categorized as AIDS-defining events or non-AIDS defining events. Because information of comorbidities was based on available

Table 2. Demographic and clinic characteristics of people receiving care for HIV at the HIV/AIDS Clinic of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán in Mexico City (2000-2017)

Characteristics ^a	Diabetic (n=123)	Non-diabetic (n=3215)	Total (n=3338)	<i>p</i>
Male	102 (83%)	2833 (88%)	2935 (88%)	0.056
Enrolment age	44 (33-53)	34 (28-42)	34 (28-41.5)	<0.001
Education years	11 (7.5-16)	13 (10.5-16)	13 (10.5-16)	0.013
Socioeconomic status ^b				
Low	47 (38%)	982 (33%)	1029 (33%)	
Middle	50 (41%)	1385 (47%)	1435 (46%)	0.578
High	26 (21%)	610 (20%)	636 (21%)	
BMI (kg/cm ³) at enrolment ^c	24 (21-26)	22 (20-25)	22.5 (20-25)	0.002
Years with HIV diagnosis at the end of follow-up	15.09 (9-19)	6.96 (3-13)	7.2 (3-13)	<0.001
Years with DM diagnosis at the end of follow-up	9.56 (6-15)	-	-	-
Age at diagnosis of DM	42.15 (31-52)	-	-	-
Years with HIV infection prior to DM diagnosis	7.47 (4-11)	-	-	-
Patients with DM diagnosis after HIV infection	92 (75%)	-	-	-
AIDS during follow-up ^d	57 (47%)	1030 (35%)	1098 (36%)	0.006
No. Comorbidities	4 (3-5)	1 (0-3)	1 (0-3)	<0.001
AIDS defining events	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.116
Non-AIDS defining events	3 (3-4)	1 (0-2)	1 (0-2)	<0.001

a. Continuous variables are reported as medians (IQR).

b. Information available for 3,338 patients.

c. Information available for 2044 patients.

d. Information available for 3,100 patients.

e. Information available for 3,040 patients 19 with unknown data.

documentation of diagnoses, all data which was not made explicitly available was not possible to obtain through other sources. We did not include depression or anxiety among the comorbidities we examined, and these conditions may contribute significantly to the burden of disease and add-up to the non-AIDS defining events comorbidities. Finally, current information on tobacco smoking or tobacco cessation was not available; therefore, analysis for relation between diabetes and tobacco usage was not made.

Conclusions

Our findings revealed that among a population of HIV-infected adults receiving care at a tertiary center from México City, T2D was a relatively infrequent comorbidity but with a high burden of comorbidities. Our findings clarify the importance for health care professionals in Mexico providing care to PLWH to screen for T2D in patients > 40 years old and

>5 years of HIV infection, rather than only in those patients ≥ 45 years old and increased BMI as recommended by the American Diabetes Association and the USPTF.^{5,30,31} Also, our results suggest that as the Mexican population of PLWH continue to age, the frequency of diabetes is likely to increase. Our findings might be useful for planning for the integration of health care services for chronic, non-AIDS defining comorbidities, into HIV care services.

Acknowledgements

This work was partially supported by the NIH-funded Caribbean, Central and South America network for HIV epidemiology (CCASAnet), a member cohort of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) (U01AI069923). This award is funded by the following institutes: Eunice Kennedy Shriver National Institute Of Child Health & Human Development (NICHD),

National Cancer Institute (NCI), National Institute Of Allergy And Infectious Diseases (NIAID), National Institute Of Mental Health (NIMH), and the Office Of The Director, National Institutes Of Health (OD).

Referencias bibliográficas

- Shamah-Levi T, Cuevas L, Dommarco J HM. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. (ENSANUT MC 2016). Inst Nac Salud Pública. 2016. doi:10.21149/8593.
- Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev*. 2017;75:4-12. doi:10.1093/nutrit/nuw030.
- Secretaría de Salud. Estadísticas de Mortalidad en México: muertes registradas en el año 2000. Vol. 44. *Salud Pública de México*; 2002:266-282.
- El-Sappagh S, Kwak D, Ali F, Kwak KS. DMTO: A realistic ontology for standard diabetes mellitus treatment. *J Biomed Semantics*. 2018;9(1):1-30. doi:10.1186/s13326-018-0176-y.
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care. Suppl* 41(13-27).
- International Diabetes Federation. IDF Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Accessed 31 May 2018.
- K. Zarkogianni *et al.*, "A Review of Emerging Technologies for the Management of Diabetes Mellitus," in *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, no. 12, pp. 2735-2749, Dec. 2015.
- Mozayani A, Raymon L: Handbook of drug interactions a clinical and forensic guide, springer science+business media LLC, New York, second edition, 2012.
- Chen RC, Huang YH, Bau CT, Chen CM. A recommendation system based on domain ontology and SWRL for anti-diabetic drugs selection. *Expert Syst Appl*. 2012;39:3995-4006.
- Smith C, Sabin C a, Lundgren JD, *et al.* Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS*. 2010;24(10):1537-1548. doi:10.1097/QAD.0b013e32833a0918.
- Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, *et al.* Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*. 2012;26(3):335-343. doi:10.1097/QAD.0b013e32834dcec9.
- Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, *et al.* Disparities in prevalence of key chronic diseases by gender and race/ethnicity among antiretroviral-treated HIV-infected adults in the US. *Antivir Ther*. 2013;18(1):65-75. doi:10.3851/IMP2450.
- Avila-Funes JA, Belaunzarán-Zamudio PF, Tamez-Rivera O, Crabtree-Ramírez B, Navarrete-Reyes AP, Cuellar-Rodríguez JM, Sierra-Madero J, Amieva H. Correlates of Prevalent Disability among HIV-Infected Elderly Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016 Feb;3.
- Wu M, Fatukasi O. *et al.* for the Neuropsychology Working Group of the Multicenter AIDS Cohort Study. HIV disease and diabetes interact to affect brain white matter hyperintensities and cognition. *AIDS*. 2018;May 22([Epub ahead of print]). doi:10.1097/QAD.0000000000001891.
- Park J, Zuñiga J. Chronic Kidney Disease in Persons Living with HIV: A Systematic Review. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2018;April 19(S1055-3290(18)30081-5.):[Epub ahead of print].
- Oni T, Berkowitz N, Kubjane M, Goliath R, Levitt NS, Wilkinson RJ. Trilateral overlap of tuberculosis, diabetes and HIV-1 in a high-burden African setting: Implications for TB control. *Eur Respir J*. 2017;50(1). doi:10.1183/13993003.00004-2017.
- Smit M, Cassidy R, Cozzi-Lepri A, *et al.* Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: A modelling study. *PLoS One*. 2017;12(10):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0186638.
- Arredondo A, de Icaza E. Financial requirements for the treatment of diabetes in Latin America: implications for the health system and for patients in Mexico. *Diabetologia*. 2009;52:1693-1695.
- Belaunzarán-Zamudio PF, Caro-Vega YN, Shepherd BE, *et al.* Monitoring of HIV treatment in seven countries in the WHO Region of the Americas. *Bull World Health Organ*. 2015;93(8):529-539. doi:10.2471/BLT.14.147447.
- Duda SN, Shepherd BE, Gadd CS, Masys DR, McGowan CC. Measuring the quality of observational study data in an international HIV research network. *PLoS One*. 2012;7(4):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0033908.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013;310(20):2191. doi:10.1001/jama.2013.281053.
- Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, *et al.* Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care* 2010;33:2244-9.
- Ghislain M, Bastard JP, Meyer L, *et al.* Late antiretroviral therapy (ART) initiation is associated with long-term persistence of systemic inflammation and metabolic abnormalities. *PLoS ONE* 2015;10:e0144317.
- Paik IJ, Kotler DP. The prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in treated HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:469-78.
- Caro-Vega Y, Belaunzarán-Zamudio P, Crabtree-Ramírez B. Trends in proportion of older HIV-infected people in care in Latin America and the Caribbean: a growing challenge. *Epidemiol Infect*. 2018;30:1-4.
- Zamudio-Rodríguez A, Belaunzarán-Zamudio P, Sierra-Madero J. Association Between Frailty and HIV-Associated Neurodegenerative Disorders Among Older Adults Living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(5):449-455.
- Belaunzarán-Zamudio P, Caro-Vega Y, Crabtree-Ramírez B. Increased age-adjusted mortality and incidence of non-AIDS defining events among people living with HIV enrolled after 50yo and aging in care in Latin America. A CCASAnet cohort study (Abstract O133). *HIV Hepat Am* 2017.
- Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, and Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: Implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000;101(9):975-980.
- Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, *et al.* Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch* 2010;459:259-68.
- United States Preventive Services Task Force Screening for Type II Diabetes Mellitus in Adults. 2008. Available at <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/diabetes-mellitus-type-2-in-adults-screening>.
- Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening. United States Preventive Services Task Force; 2015. Final Recommendation Statement. Available at <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/page/Document/Recommendation-StatementFinal/scre>.

Ancho de distribución eritrocitario como factor de riesgo independiente de mortalidad en neumonía nosocomial

Lambraño-Castillo Darwin, Lambraño-Castillo Javier, Cruz-Domínguez María P.

Autor para correspondencia

Darwin Lambraño-Castillo. Departamento de enfermedades infecciosas Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran. Ciudad de México. Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080 Ciudad de México, México. Teléfono. +52 (55) 81524879.

Contacto al correo electrónico: dajolaca1986@gmail.com

Palabras clave: Neumonía nosocomial, ancho de distribución eritrocitario.

Keywords: Nosocomial pneumonia, Red blood cell Distribution Width.



Ancho de distribución eritrocitaria como factor de riesgo independiente de mortalidad en neumonía nosocomial

Lambrano-Castillo D^a, Lambrano-Castillo J^b, Cruz-Domínguez MP^c.

Resumen

Introducción

La neumonía nosocomial (NN) es una de las causas principales de muerte por infección, el pronóstico es importante en los pacientes con NN, un ancho de distribución eritrocitaria (RDW) aumentado es asociado con mayor morbilidad. El objetivo del presente estudio fue calcular el riesgo que proporciona un RDW > 14.5% en pacientes con NN a las 72 horas del diagnóstico.

Material y Métodos

Análisis retrospectivo de pacientes con diagnóstico de NN, con mediciones de RDW al momento del diagnóstico y en 72 horas, la severidad de la enfermedad se evaluó a través de APACHE II, se calculó el riesgo que de forma independiente proporciona el valor del RDW > 14.5 % en pacientes con NN a las 72 horas del diagnóstico.

Resultados

88 pacientes se incluyeron, el RDW > 14.5 % fue mayor en el grupo de los casos 32 (71.1 %) que en el grupo control 16 (37.2 %), ($p=0.001$, IC 95 %), 72 pacientes presentaron neumonía complicada (81.1 %), un APACHE II > 18 fue mayor en el grupo de los casos 31 (68.9 %), al igual la falla a tratamiento antibiótico 34 (75,6 %) ($p=0,001$, IC 95 %), un RDW a las 72 horas > 14.5 %, otorgó un OR: 4.16 (IC 95 % 1.70 - 10.14 $p=0.001$).

Discusión

El RDW a las 72 horas del diagnóstico de neumonía nosocomial > 14.5 % fue asociado como un factor independiente de mortalidad en NN.

Palabras clave: Ancho de distribución eritrocitaria, Neumonía nosocomial, RDW

a. Departamento de enfermedades infecciosas Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México.

b. Médico Servicio Social Universidad de Sucre, Colombia.

c. Investigación en Salud del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Autor para correspondencia

¹Darwin Lambrano-Castillo. Departamento de enfermedades infecciosas Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México. Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P.14080 Ciudad de México, México. Teléfono. +52 (55) 81524879.

Contacto al correo electrónico: dajolaca1986@gmail.com

RDW as an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia

Abstract

Introduction.

Nosocomial pneumonia (NP) is one of the main infectious causes of death. Prognosis is an important part of the management of patients with NP, an elevated RDW is associated with greater mortality. Our objective was to calculate the association between RDW >14.5% at 72 hrs from the diagnosis of NP as an independent risk factor for mortality.

Material and Methods.

We did a retrospective analysis of patients with diagnosis of NP, with RDW measurements at diagnosis and at 72 hours, the disease severity was determined based on the APACHE II score. The primary objective was to calculate the risk that the RDW >14.5% at 72 hrs from diagnosis independently confers on patients with NP.

Results.

A total of 88 patients were included, the RDW >14.5% were more common in the case group 32 (71.1%) vs. control group 16 (37.2%), ($p=0,001$, IC 95 %). 72 patients were considered to have complicated NP (81.1%). Patients in the case group were more likely to have an APACHE II score equal or greater than 18 points 31 (68.9%), and were more likely to have antibiotic treatment failure 34 (75,6 %) ($p=0,001$, IC 95 %). The OR for RDW >14.5% was 4.16 (IC 95 % 1, 70 - 10, 14 $p=0,001$), and was considered an independent risk factor for mortality.

Discussion.

A RDW >14.5% measured 72 hour from the diagnosis of NP was associated with mortality as an independent risk factor.

Key Words: Nosocomial pneumonia, Red blood cell Distribution Width.

Introducción

La neumonía nosocomial (NN) es una importante causa de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo y es una de las causas principales de muerte por infecciones. El pronóstico es una parte importante en el manejo de los pacientes y de ahí la importancia de las diferentes escalas pronósticas usadas. Se han identificado varios factores de riesgo relacionados, un ancho de distribución eritrocitario (RDW, por sus siglas en inglés) aumentado es asociado con mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con falla cardíaca y también es un factor pronóstico en enfermedades infecciosas, como aquellas por Gram negativos, sepsis severa, choque séptico y neumonía adquirida en la comunidad.

No hay estudios que evalúen la asociación entre NN y el RDW, por lo que el objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre el incremento en el RDW >14.5% a las 72 horas del diagnóstico de NN como un factor de riesgo independiente sobre la mortalidad intrahospitalaria. El verificar que los cambios del RDW tienen impacto sobre la mortalidad, podría ser un indicador más de terapia adecuada para el éxito del tratamiento o búsqueda de otros factores modificables que pudieran mejorar el pronóstico individual de los pacientes.

Material y métodos

Diseño del estudio y lugar de elaboración

Se elaboró un análisis retrospectivo de casos y controles de

pacientes con NN hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza. El comité de investigación del instituto aprobó el estudio, el cual se apega a los lineamientos establecidos en la declaración mundial de Helsinki y en la Ley General de Salud de México, en materia de investigación en seres humanos.

Selección de participantes.

Se seleccionaron pacientes hospitalizados con diagnóstico de NN en un periodo de tiempo comprendido entre enero del 2013 y diciembre del 2015. La NN fue definida como la infección respiratoria baja que se desarrolla en pacientes hospitalizados después de las 48 horas de admisión, y que no fue incubada al tiempo de admisión con evidencia de un infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax y síntomas consistentes con neumonía incluyéndose fiebre, tos, disnea, y/o dolor torácico de tipo pleurítico. Los pacientes elegibles fueron de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de NN, que contaban con mediciones de RDW al momento del diagnóstico y a las 72 horas. Se les dio seguimiento durante su estancia hospitalaria hasta su egreso a domicilio o defunción.

Se agruparon a los pacientes en el grupo de casos que fueron aquellos con RDW \geq 14.5% y el grupo control pacientes con RDW <14.5%. Se excluyeron a los pacientes en donde la infección ocurrió en otra institución hospitalaria, aquellos

con antecedente de neumonía en los 30 días previos a la hospitalización actual, tuberculosis pulmonar activa, diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) quienes no contaron con mediciones de RDW, pacientes con diagnósticos de pancreatitis aguda, endocarditis infecciosa, hemorragia subaracnoidea, anemia y en los cuales la causa de muerte no estuvo relacionada a la NN.

Recolección de los datos - métodos de evaluación

De todos los pacientes se revisaron expedientes clínicos, recabando información demográfica, tiempo de evolución de la enfermedad, el tratamiento empleado y las comorbilidades asociadas (por ejemplo, diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otros). Se obtuvo el registro de laboratorios almacenados en el sistema IZAZA INTRA LAB, haciendo énfasis en el RDW reportado como parte del conteo completo de hemograma en varias determinaciones al momento del diagnóstico de NN y a las 72 horas después, así mismo otros hallazgos de laboratorio (conteo leucocitario, plaquetario, pruebas de funcionalidad hepática, entre otros). Se colectaron los estudios microbiológicos, tratamiento antibiótico utilizado, se determinó la severidad de la enfermedad de acuerdo a la escala pronóstica de APACHE II y se definió neumonía complicada como aquella que provocó choque séptico que requirió del manejo de vasopresores y necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI), y desenlace del paciente (resolución de la infección, falla a tratamiento antibiótico, defunción por la infección o defunción por otra causa).

Medición de desenlaces

El objetivo primario fue calcular el riesgo de muerte que proporciona de forma independiente el valor del RDW > 14.5 % en pacientes con NN a las 72 horas del diagnóstico. Como objetivos secundarios se analizaron la asociación entre un valor de RDW $\geq 14.5\%$ y la estancia hospitalaria, neumonía complicada, necesidad de admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI) y falla a tratamiento antibiótico.

Análisis estadístico

Para evaluar la asociación del incremento del RDW como factor independiente de mortalidad en NN, los valores fueron categorizados dentro de dos mediciones: al inicio valor que coincide con el momento del diagnóstico y una segunda determinación a las 72 horas. Se elaboró un análisis descriptivo en donde se evaluó la variable independiente, la variable dependiente y las variables socio-demográficas. Las variables cuantitativas se expresaron como medias o desviaciones estándar si existió una distribución normal (t de Student), o como medianas y rangos si existió una distribución no normal, mientras que las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y relativas (J^2 de Pearson), un análisis inferencial en donde se contrastó cada una de las hipótesis de investigación, el análisis para variables confusoras mediante la utilización de la prueba estadística de Mantel-Haenszel. Todo el análisis estadístico fue elaborado utilizando IBM SPSS Statistics™ versión 21.

Un valor de $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

Resultados

Características basales

Durante el periodo de estudio, 106 pacientes fueron considerados, se excluyeron 16 pacientes por presentar anemia. Un total de 88 pacientes se incluyeron en el análisis final. Durante el seguimiento, ocurrieron 45 (51,19%) defunciones asociadas a NN. La media de la edad fue $53,7 \pm 18,63$ años y el 56.8% fueron hombres. Los días de estancia hospitalaria fueron $15,3 \pm 9,68$ días. Brevemente, los pacientes con RDW $\geq 14.5\%$ tuvieron mayor estancia hospitalaria, mayor prevalencia de neumonía complicada y fracaso antibiótico, así como VMI, y puntajes de APACHE II. El microorganismo más frecuente aislado fue *Pseudomonas Aeruginosa* 21 (23,9 %) y el 54 % de los microorganismos aislados fueron considerados microorganismos multidrogoresistentes. El resto de las características basales son presentadas en la Tabla 1 y Tabla S1.

Resultados principales

Para identificar los factores independientes de riesgo asociados con mortalidad en NN se realizó un análisis multivariado de regresión logística ajustado para las variables que se asociaron con mortalidad en el análisis univariante.

En el modelo no ajustado, un valor de RDW a las 72 horas >14,5%, se asoció con un OR cuatro veces mayor (OR 4,2, IC 95 % 1,70-10,1, $p=0,001$) para muerte, así como, la presencia de neumonía complicada (OR :10,4 IC 95 % 2,19-49.12, $p=0.001$), enfermedad renal crónica (OR 5.4 IC 95% 1.73-39.9, $p=0.003$), choque séptico (OR 4.02 IC 95% 1.59-10.1, $p=0.002$), falla a tratamiento antibiótico (OR 4.9 IC 95% 2.87-8.3, $p=0,001$), catéter venoso central (OR 10 IC 95% 1.20-84.3 $p=0.011$), intubación orotraqueal (OR 8.3 IC 95% 1.7-39.9 $p=0.003$), APACHE II >18 puntos (OR: 7.55 IC 95% 2.45-23.2, $p=0.001$), fueron identificadas como variables estadísticamente significativas (Tabla 2.)

Edad >65 años, estancia en UCI, >15 días estancia, algunas comorbilidades como DM, hipertensión arterial, EPOC, cáncer, insuficiencia hepática, inmunosupresión, deficiencia de las precauciones estándar, uso de sonda nasogástrica, no se asociaron con mortalidad.

Se realizó ajustó el modelo multivariante con la prueba de Mantel-Haenszel, en donde un valor >14.5 en RDW perdió significancia estadística.

RDW como prueba diagnóstica

Se realizó una curva de ROC para conocer el rendimiento global de la prueba en este caso el RDW a las 72 horas como predictor de mortalidad encontrándose un área bajo la curva de 0.63, con una sensibilidad de 67 % y especificidad de 35 %, con un valor predictivo negativo de y positivo de (Figura S1).

Discusión

Nuestro estudio demostró que un RDW > 14.5 % a las 72 horas del diagnóstico de neumonía nosocomial se asocia

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	Total N=88	Casos n=45	Controles n=43	<i>p</i>
Hombres	50 (56.8)	26(57.8)	24(55.8)	0,853
Edad	53.7 ±18.63	52.4±19.3	55.2±17.9	0.334
Edad > 65 años	30 (34.1)	14 (31.1)	16 (37.2)	0.654
Servicio				
Unidad de cuidados intensivos ^a	16 (18.2)	10 (22.2)	6 (14)	
Servicio médico ^b	54 (61.4)	29 (64.4)	25 (58.1)	0.197
Servicio quirúrgico ^c	18 (20.4)	6 (13.3)	12 (27.9)	
Estancia intrahospitalaria (días)	15.3 ±9.68	15.3±10.1	15.3±9.2	0.99
Neumonía complicada	72 (81.1)	43 (95.6)	29 (67.2)	0.001
Diabetes mellitus	50 (56.8)	24 (53.3)	26 (60.5)	0.5
Hipertensión arterial sistémica	50 (56.8)	27 (60)	23 (53.5)	0.538
Cáncer	14 (15.9)	7 (15.6)	7 (16.3)	1.00
EPOC	13 (14.8)	7 (15.6)	6 (14.0)	0.832
Enfermedad renal crónica	16 (18.2)	13 (28.9)	3 (7.0)	0.008
Insuficiencia hepática	3 (3.4)	2 (4.4)	1 (2.3)	0.584
Ventilación mecánica	74 (84.1)	43 (95.6)	31 (72.1)	0.003
Choque^d	55 (62.5)	35 (77.8)	20 (46.5)	0.003
APACHE II > 18 puntos	44 (50)	31 (68.9)	13 (30.2)	<0.001
RDW inicio > 14.5	40 (45.5)	17 (37.8)	23 (53.5)	0.20
RDW 72 horas > 14.5	48 (54.5)	32 (71.1)	16 (37.2)	0.001
Falla a tratamiento	34 (38.6)	34 (75.6)	0.0	0.001
Catéter venoso central	79 (89.8)	44 (97.8)	35 (81.4)	0.111
Deficiencia de precauciones estándar	80 (90.9)	39 (86.7)	41 (95.3)	0.157
Sonda nasogástrica	83 (94.3)	41 (91.1)	42 (97.7)	0.184

Valores presentados en media (DE), media±DE, frecuencia (%) como corresponde.

a. Incluye terapia intensiva y unidad de cuidados coronarios

b. Incluye los servicios de Medicina interna, neurología, hematología, nefrología, cardiología y gastroenterología.

c. Incluye los servicios de Cirugía general, urología, neurocirugía, cirugía de colon y recto, cirugía maxilofacial.

d. Se definió choque con presión arterial media (PAM) <60 mmHg

Abreviaturas: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RDW, ancho de distribución eritrocitaria.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con NN

	Modelo no ajustado ^a			Modelo ajustado ^b		
	OR	IC (95%)	p	OR	IC 95%	p
Neumonía complicada	10.37	(2.193-49.12)	0.001	4.25	(1.642-11.09)	0.003
Enfermedad renal crónica	5.41	(1.420-20.65)	0.008	4.71	(1.815-12.25)	0.001
Ventilación mecánica	8.32	(1.737-39.86)	0.003	4.14	(1.628-10.56)	0.003
Choque	4.02	(1.598-10.13)	0.002	3.86	(1.534-9.847)	0.004
RDW a las 72 horas > 14.5	4.15	(1.700-10.14)	0.001			
Falla a tratamiento	4.9	(2.879-8.318)	0.001	2.95	(0.746-11.68)	0.123
Catéter venoso central	10	(1.200- 84.26)	0.011			
Intubación oro traqueal	8.3	(1.737-39.86)	0.003	4.14	(1.628-10.56)	0.003
APACHE II > 18 puntos	7.55	(2.456-23.22)	0.001	3.23	(1.244-8.425)	0.016

a. Modelo de regresión logística binaria no ajustado, se muestran los factores significantes, mientras que la edad, UCI, Días de estancia mayor a 15, DM, HTA, EPOC, Cáncer, insuficiencia hepática, inmunosupresión, MDR, deficiencia de precauciones estándar, sonda nasogástrica fueron no significantes y no se muestran.

b. Modelo ajustado con la técnica de Mante-Haenszel para variables confusoras.

Abreviaturas: NN, neumonía nosocomial; OR, razón de momios; RDW, ancho de distribución eritrocitaria.

como un factor independiente de mortalidad en NN.

Además, se identificaron otros factores de riesgo asociados a mortalidad, mismos descritos en la literatura mundial como neumonía complicada, enfermedad renal crónica, necesidad de VMI, choque, falla a tratamiento antibiótico, catéter venoso central, intubación orotraqueal y APACHE II > 18 puntos.

En nuestro estudio, los pacientes con RDW aumentado presentaban puntajes de severidad más alto medido por APACHE II, la mayoría cumplían con la definición de neumonía complicada y falla a tratamiento antibiótico, tomando en cuenta la posibilidad de que otras variables puedan confundir la asociación estudiada si el RDW a las 72 horas > 15 %, es un factor independiente de mortalidad, se utilizó una prueba estadística conocida como prueba de Mantel-Haenszel, para contrastar las variables confusoras, encontrándose que la falla a tratamiento antibiótico es una variable confusora entre la asociación del RDW y muerte.

Como otros factores de riesgo relacionados al aumento de mortalidad, descritos en nuestro estudio, la estancia hospitalaria fue $15,3 \pm 9,68$ días, edad > 65 años, lugar de estancia UCI; algunas comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, EPOC, cáncer, insuficiencia hepática, inmunosupresión, deficiencia de las precauciones estándar, utilización de sonda nasogástrica, no fueron estadísticamente significativas, y no se demostró una asociación en el impacto del desenlace final de los casos.

Como prueba diagnóstica, un valor de RDW >14.7% no tiene un buen rendimiento diagnóstico y no ofrece mayor utilidad que los puntajes de severidad de neumonía y sepsis descritos en la literatura.

Dentro de las limitaciones del estudio encontramos que se

trata de un estudio descriptivo lo que implica que no se pudo controlar para todas las variables. Además, no fue posible por parte de los investigadores completar con el reclutamiento requerido para alcanzar el poder estadístico estimado al inicio del estudio. Además, en algunos pacientes no se contó con puntaje de APACHE II, al igual no se determinó la presencia de coinfecciones, no se contrastó con los resultados con biomarcadores inflamatorios como PCR o procalcitonina, ya que esta última no disponible en esta unidad hospitalaria. Partiendo de que la NN es una enfermedad infecciosa que resulta en un aumento de la inflamación y el estrés oxidativo del hospedero, a pesar de todas estas limitaciones se debe mantener en mente que el RDW podría ser evaluado junto con otros marcadores pronósticos o inflamatorios, solo de esta manera se podrá obtener información más precisa de su rol como predictor.

Conclusiones

El valor de RDW a las 72 horas del diagnóstico de NN >14.5 % fue asociado como un factor independiente de mortalidad en NN, así como mayor severidad de la NN, mayor frecuencia de neumonía complicada y falla a tratamiento antibiótico.

El rendimiento global de RDW >14.5% a las 72 horas es pobre y suma poco a otros puntajes en la predicción de muerte. Sin embargo, su fácil obtención y disponibilidad en suma con otros marcadores pronósticos o inflamatorios, podría ofrecer guía clínica.

Referencias bibliográficas

- Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia, *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388–416
- José Blanquera, Javier Aspab, Antonio Anzueto, Miguel Ferrer, Miguel Gallego, Olga Rajasb, Jordi Rellof, Felipe Rodríguez de Castro y Antonio Torres, SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia, *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(10):510–520.
- Sabina Hunziker, Jennifer Stevens, Michael D. Howell. Red Cell Distribution Width and Mortality in Newly Hospitalized Patients. *The American Journal of Medicine* 2012; 125: 283-291.
- Jae Hyuk Lee, Hea Jin Chung, Kyuseok Kim: Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia. *American Journal of Emergency Medicine* 2013; 31: 72–79.
- You Hwan Jo, Kyuseok Kim,: Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *American Journal of Emergency Medicine* 2013; 31: 545–548.
- Chia-Lung Weng, MD, Cheng-Hsien Wang, MD, I-Chuan Chen, MD Red cell distribution width is an independent predictor of mortality in necrotizing fasciitis. *American Journal of Emergency Medicine* 2014; 32: 1259–1262.
- Kazım Şenol MD, Barış Saylam MD, Fırat Kocaay MD, Mesut Tez MD Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis, *American Journal of Emergency Medicine* 2013; 31: 687–689.
- Giuseppe Lippi, Mariella Dipalo: Relationship between red blood cell distribution width and prognostic biomarkers in patients admitted to the emergency department with acute infections, *European Journal of Internal Medicine* 2013; 24:15–16.
- Caroline J. Magri, Stephen Fava Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2014; 8: 13–17.
- Yesim Guraya, Esra Gucuk Ipeka, Umit Guraya, Burcu Demirkana, Habibe Kafes Red cell distribution width predicts mortality in infective endocarditis. *Archives of Cardiovascular Disease* 2014; 107: 299–307.
- Eyal Braun, Jad Kheir , Tanya Mashlach , Mohammad Naffaa, and Zaher S Azzam, elevated Red cell distribution width a prognostic predictor in adult patients with community acquired Pneumonia? *BMC Infectious Diseases* 2014; 14:129.
- Pei-Chun Chen, Fung-Chang Sung, Kuo-Liong Chien, Hsiu-Ching Hsu, Ta-Chen Su, and Yuan-Teh Lee: Red Blood Cell Distribution Width and Risk of Cardiovascular Events and Mortality in a Community Cohort in Taiwan, *Am J Epidemiol* 2010; 171:214–220.
- N. Malandrino & W. C. Wu & T. H. Taveira & H. B. Whitlatch & R. J. Smith Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes, *Diabetologia* 2012; 55: 226–235.
- Nicolas Martínez-Velilla & Berta Ibáñez & Koldo Cambra & Javier Alonso-Renedo Red blood cell distribution width, multimorbidity, and the risk of death in hospitalized older patients, *AGE* 2012; 34:717–723.
- Chugh S. C. Nyirjesy K. P. Nawalinski D. K. Sandsmark, Red Blood Cell Distribution Width is associated with Poor Clinical Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study *Neurocrit Care* DOI 10.1007/s12028-015-0117.
- Sabina Hunziker, Leo A Celi, Joon Lee and Michael D Howell: Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for Risk prediction in unselected critically ill patients, *Critical Care* 2012; 16: 89
- Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia, *Am J Respir Crit Care* 2005; 171: 388–416.
- Todd S. Perlstein, MD; Jennifer Weuve, ScD; Marc A. Pfeffer, MD, PhD; Joshua A. Beckman, MD, MSc, Red Blood Cell Distribution Width and Mortality Risk in a Community-Based Prospective Cohort *ARCHINTERN MED* 2009; 169 : 23 -28.
- Kushang V. Patel, Richard D. Semba, Luigi Ferrucci, Anne B. Newman, Linda P. Fried Red Cell Distribution Width and Mortality in Older Adults: A Meta-analysis, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65: 258–265.
- Farid Sadaka, MD, Jacklyn O'Brien, and Sumi Prakash, MD: Red Cell Distribution Width and Outcome in Patients With Septic Shock, *J Intensive Care Med.* 2013;28 :307-13.
- Xiaobo Yang, Bin Du Red cell distribution width: the crystal ball in the hands of intensivists? *J Thorac Dis* 2014; 6:64-65.
- Libing Jiang, Xia Feng, Yuefeng Ma, Mao Zhang, Red cell distribution width: a novel predictor of mortality in critically ill patients, *J Thorac Dis* 2014;6 :194-195.
- Nader A Mahmood, Broadening of the red blood cell distribution width is associated with increased severity of illness in patients with sepsis, *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014; 4: 278–282.
- José Blanquera, Javier Aspab, Antonio Anzueto, Miguel Ferrer, Miguel Gallego, Olga Rajasb, Jordi Rellof, Felipe Rodríguez de Castro y Antonio Torres, SEPAR Guidelines for Nosocomial Pneumonia, *Arch Bronconeumol.* 2011; 47: 510–520.
- M Abdel-Fattah Nosocomial pneumonia: risk factors, rates and trends, *Mediterr Health J.* 2008; 14:546-55.

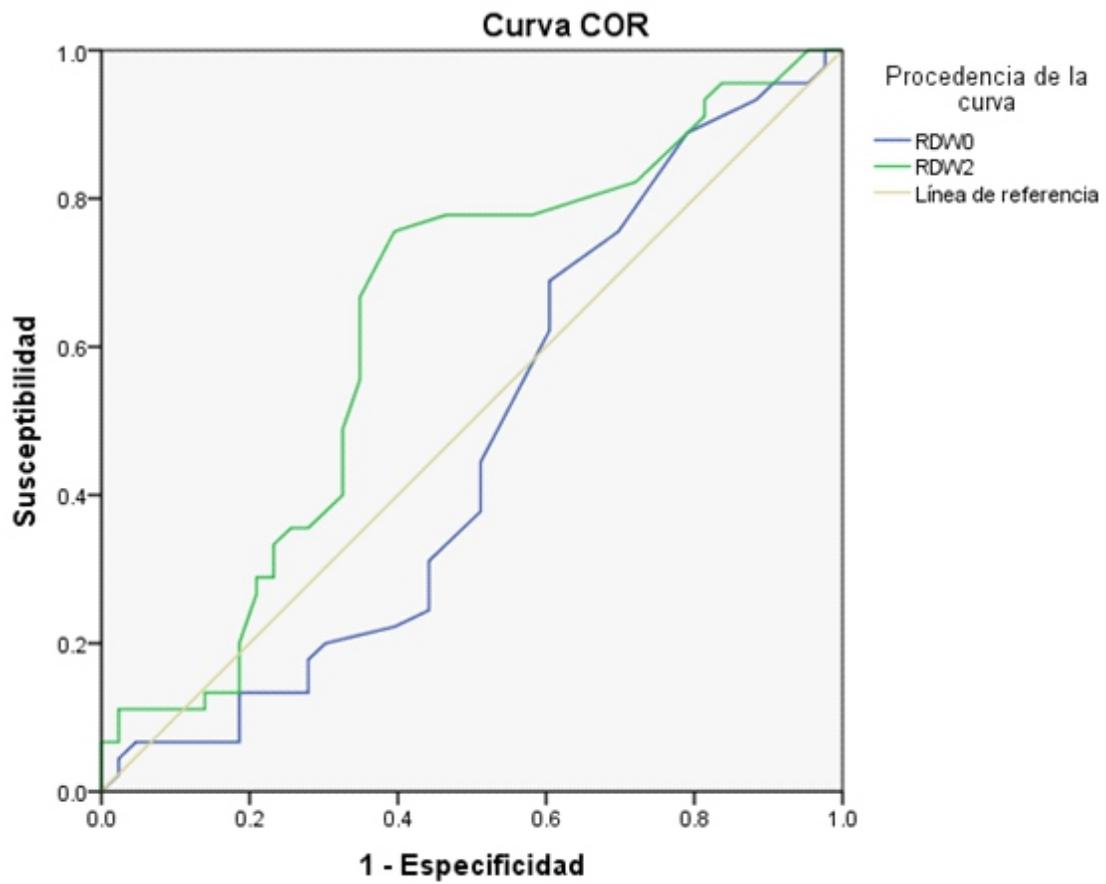
Material suplementario proporcionado por el autor.

Tabla S1. Agentes bacterianos aislados y tratamiento antibiótico utilizado

Figura S1. Rendimiento de RDW >14.5 a 24 y 72 horas como predictor de mortalidad

Tabla S1. Agentes bacterianos aislados y tratamiento antibiótico utilizado				
	Total	Casos	Controles	
	N=88	n=45	n=43	p
Aislamiento microbiológico				
<i>S. Aureus</i>	9 (10.2)	6 (13.3)	3 (7.0)	
<i>E. Coli</i>	2 (2.3)	0.0	2 (4.7)	
<i>K. Pneumoniae</i>	4 (4.5)	2 (4.4)	2 (4.7)	
<i>P. Aeruginosa</i>	21 (23.9)	9 (20)	12 (27.9)	
<i>Candida</i> sp	11 (12.5)	6 (13.3)	5 (11.6)	0.434
<i>Enterococo</i> sp	2 (2.3)	0.0	2 (4.7)	
<i>Acinetobacter</i> sp	6 (6.8)	4 (8.9)	2 (4.7)	
<i>Serratia marcescens</i>	8 (9.1)	3 (6.7)	5 (11.6)	
<i>Stenotrophomonas m.</i>	2(2.3)	2(4.4)	0.0	
Sin aislamiento	23 (26.1)	13 (28.9)	10 (23.3)	
MDR	54 (61.4)	28 (62.2)	26 (60.5)	0.866
Tratamiento antibiótico empírico				
Carbapenemicos	41 (46.6)	23 (51.19)	18 (41.9)	
Terapia combinada ^a	28 (31.8)	11 (24.4)	17 (39.5)	
Cefalosporinas	7 (8.0)	2 (4.4)	5 (11.6)	0.267
Quinolonas	7 (8.0)	5 (11.1)	2 (4.7)	
Vancomicina	4 (4.5)	3 (6.7)	1 (2.3)	
Tmp/ smx	1 (1.1)	1 (2.2)	0.0	

a. La terapia combinada fue cefalosporina + macrólido, quinolona + cefalosporina, quinolona + aminoglucósido, glucopéptido + carbapenémico. Abreviaturas: MDR, agente multi-drogo resistente; TMP/SMX, trimetropin sulfametoxazol.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura S1: curva ROC, rendimiento global de la prueba en este caso el RDW a las 72 horas como predictor de mortalidad.

Frecuencia de infecciones por *S. aureus* en pacientes hospitalizados en un hospital privado de tercer nivel de la Ciudad de México.

Castañeda-Méndez Paulo F., Hernández-Juarez Diana, Muñoz-López Mónica, Soto-Ramírez Luis E.

Autor para correspondencia

Luis Enrique Soto Ramírez Médico Infectólogo adscrito al servicio de Infectología del Instituto Nacional De Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán
Contacto al correo electrónico: lesoto@hotmail.com

Palabras clave: colonización, hospitalización, infección, MRSA, MSSA.

Keywords: colonization, hospitalization, infection, MRSA, MSSA.



Frecuencia de infecciones por *S. aureus* en pacientes hospitalizados en un hospital privado de tercer nivel de la Ciudad de México.

Castañeda-Méndez PF^a, Hernández-Juárez D^a, Muñoz-López M^b, Soto-Ramírez LE^{a,b}

Resumen

Introducción

El *Staphylococcus aureus* es una causa importante de infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, artritis séptica, neumonía, bacteremia y endocarditis. Tanto las infecciones adquiridas en la comunidad como las infecciones nosocomiales por *S. aureus* han incrementado en los últimos años y su distribución ha cambiado globalmente. Nuestro objetivo fue describir la frecuencia de infecciones por *S. aureus* en pacientes un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, y comparar las características clínicas y desenlaces de los pacientes con infección por MRSA y MSSA.

Material y Métodos

Estudio transversal en la Fundación Clínica Médica Sur de la Ciudad de México. Se incluyeron pacientes hospitalizados de enero 2016 a enero 2018, en los cuales se aisló *S. aureus* en muestras analizadas en el Departamento de Microbiología.

Resultados

Se analizaron 128 cultivos con aislamientos de *S. aureus* de los cuales 104 (81%) eran MSSA, y 24 (19%) infecciones por MRSA. Posteriormente se clasificaron los aislamientos en adquiridos en la comunidad (CA) 61.7%, nosocomiales 26.6% o asociados al cuidado de la salud (HA) 11.7%. En cuanto a la frecuencia de infecciones por MRSA no se encontró diferencia significativa en incidencia por género ($p=0.33$), presencia de co-morbilidades ($p=0.61$) y factores predisponentes como dispositivos implantados y catéteres ($p=0.81$), hospitalización por más de 72 horas ($p=0.95$) o cirugía previa ($p=0.94$). Los desenlaces clínicos de infecciones por MSSA, comparado con infecciones por MRSA también fueron similares.

Discusión

Nuestros datos sugieren que la frecuencia de CA-MRSA en pacientes hospitalizados es relevante. A pesar de esto, en nuestra población las infecciones por MRSA no resultaron significativamente diferentes que aquellas por MSSA.

Palabras clave: MSSA, MRSA, hospitalización, infección, colonización

a. Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

b. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Autor para correspondencia

Luis Enrique Soto Ramírez Médico Infectólogo adscrito al servicio de Infectología del Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Contacto al correo electrónico: lesoto@hotmail.com

Frequency of *S. aureus* infections in hospitalized patients in a third level private hospital in Mexico City.

Abstract

Introduction.

Staphylococcus aureus is a major cause of skin and soft tissue infections, osteomyelitis, septic arthritis, pneumonia, bacteremia, endocarditis. Both community-associated and nosocomial infections with *S. aureus* have increased in the past years and its distribution is different globally. We aim to describe the frequency of *S. aureus* infections in hospitalized patients in Médica Sur in Mexico City.

Material and Methods.

We conducted a cross-sectional study at Fundación Clínica Médica Sur in Mexico City. The eligible patients were hospitalized from January 2016 to January 2018, *S. aureus* were isolated from their clinical specimens submitted to Department of Microbiology.

Results.

We analyzed 128 cases of *S. aureus* isolates, 124 (81%) were methicilin-sensitive *S. aureus* (MSSA) while 24 (18%) were methicilin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections. We further classified *S. aureus* isolates in community-acquired (CA) 61.7%, nosocomial 26.6% and health-acquired (HA) 11.7%. There was no statistically significant difference in frequency of MRSA infections by genre ($p=0.333$), patients with co-morbidities ($p=0.606$) and predisposing factors such as implanted device or catheter ($p=0.807$), hospitalization more than 72 hours ($p=0.950$) or previous surgery ($p=0.940$). Clinical outcomes between MSSA and MRSA infections were also similar between both groups

Discussion.

Our data suggests that the frequency of CA-MRSA in hospitalized patients is relevant. Despite of this, in our population MRSA infections were not significantly different from those who had MSSA.

Key Words: MSSA, MRSA, hospitalization, infection, colonization

Introducción

Staphylococcus aureus es una bacteria Gram positiva que al examen microscópico se observa en forma de cocos en racimos. En cuanto a las pruebas fenotípicas, se caracteriza por formar colonias con una pigmentación dorada y resultado positivo de coagulasa y catalasa.¹

S. aureus puede ser flora comensal del cuerpo humano, en sitios como piel, faringe y tracto digestivo, con una prevalencia que va desde un 12% hasta 30% de personas sanas colonizadas^{2,4}. Sin embargo, este patógeno es, además, una causa frecuente de infecciones asociadas al hospital (AH), así como adquiridas en la comunidad (AC).

Esta bacteria ocasiona varios tipos de infecciones que afectan piel, tejidos blandos, hueso articulaciones, además de aquellas que se presentan en pacientes con prótesis o catéteres.

En la década de los 90's comenzaron a aparecer notificaciones de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) adquiridas en la comunidad en personas sanas. En el 2000, se describió que este tipo de cepas eran distintas genéticamente a las bacterias aisladas en el ámbito hospitalario.⁴ Actualmente, los tipos de cepas de CA-MRSA poseen más genes de resistencia bacteriana, y más factores de virulencia, lo que conlleva a infecciones más graves.⁵

En la literatura, se han descrito cinco cepas asociadas a la comunidad, ST1-IV, ST8-IV (USA 300) cepa aislada en todo el mundo y más frecuente en USA, ST30-IV, ST59-V y ST80-

IV.

La prevalencia de infecciones por MRSA es distinta de acuerdo con su ubicación geográfica. En el 2011, USA reportó una incidencia de infecciones adquiridas en la comunidad de 5.31% e intrahospitalarias de 4.54%.⁸ En el 2014 en Europa, el porcentaje de infecciones invasivas se reportó aproximadamente en el 17.5%, en otras regiones como el este de Asia y el Pacífico occidental, se documentó una incidencia entre 2.3 y 69.1%.⁹ Los datos en Latinoamérica son muy heterogéneos, ya que varían entre el 6% reportado en Centroamérica hasta un 80%, en Sudamérica.¹⁰

Como se ha mencionado, existe una gran variabilidad en la epidemiología de las infecciones por *S. aureus* alrededor del mundo. En Latinoamérica, existe un déficit de reportes de incidencia y prevalencia de infecciones causadas por este germen. El presente estudio tiene como objetivo describir las características de los pacientes con infecciones por *S. aureus* en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México, así como comparar las características clínicas de los pacientes con infección por MRSA y MSSA.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal, en el que se incluyeron pacientes hospitalizados con cultivos donde se identificó *S. aureus* en el laboratorio de Microbiología de la Fundación

Clínica Médica Sur, durante el periodo de enero de 2016 a febrero de 2018.

Se clasificó como colonización el aislamiento de *S. aureus* en pacientes que no presentan datos de infección, e infección al presentar signos y síntomas derivados de la invasión de *S. aureus*.

Se consideró una infección adquirida en la comunidad cuando se obtuvo aislamiento de *S. aureus* en <72hrs de estancia hospitalaria sin antecedente de hospitalización <10 días; infección nosocomial los pacientes hospitalizados por >72 hrs o antecedente de hospitalización previa < 10 días, con antecedente de residencia en casa de cuidados de la salud >1 año, portadores de dispositivos invasivos (catéteres, traqueostomía, gastrostomía, sonda urinaria) al momento del cultivo, aislamiento previo de *S. aureus*. Por último, se definió infección asociada a cuidados de la salud aquellos que no cumplan los criterios de adquirida en la comunidad ni de infección nosocomial.

Se obtuvo la información como edad, género, servicio en el que se encontraban los pacientes hospitalizados (medicina interna, cirugía general, entre otros), motivo de ingreso, síndrome infeccioso, comorbilidades, resultados de laboratorios al diagnóstico (leucocitos, neutrófilos, PCR y procalcitonina), tipo de muestra, tratamiento antimicrobiano inicial, susceptibilidad antimicrobiana, días de estancia intrahospitalaria, factores predisponentes, (cirugía, dispositivos intravasculares) y desenlace.

Se utilizó estadística descriptiva e inferencial para el análisis de variables, aplicando la prueba de χ^2 adoptando un valor $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 143 cultivos con aislamiento de *S. aureus* en el periodo de enero de 2016 a febrero de 2018, de los cuales fueron eliminados 15 casos por falta de información (12 casos) y toma de cultivo fuera del hospital (3 casos). Las muestras a partir de las cuales se documentó la infección fueron por frecuencia en: secreción de herida de piel (25%), lavado bronquial (17.9%), hemocultivos (8.5%), expectoración (7.8%), tejido óseo (7.8%), orina (3.9%) y otros (21%) (Figura 1).

Las características demográficas, datos clínicos y tipos de infección se presentan en la Tabla 1. Brevemente, se analizaron 128 muestras en las que se aisló MSSA en 104 casos (81.3%) y 24 casos (18.8%) de MRSA. De éstos, 79 (61.7%) casos se reportaron como adquiridos en la comunidad, 4 (26.6%) nosocomiales y 15 (11.7%) casos asociados a cuidados de la salud. En cuanto a la susceptibilidad del patógeno, 22.7% fueron CA-MRSA, 14.7% MRSA nosocomial y 6.6% HA-MRSA (Figura 2).

En cuanto a infecciones por MRSA no hubo diferencia significativa en incidencia entre hombres y mujeres ($p=0.33$). Al comparar a los grupos por edad, se dividieron a los pacientes en tres grupos: menores de 40 años (25 casos, 19.53%), de 40 a 65 años (56 casos, 43.75%) y mayores de 65 años (47 casos, 36.71%).

Los pacientes con comorbilidades son un grupo vulnerable hablando de infecciones. En nuestro estudio la población

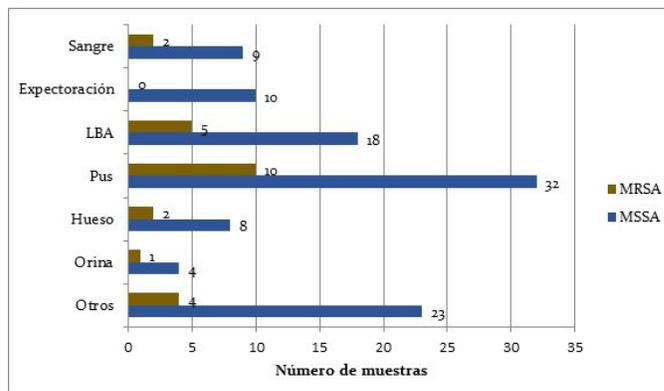


Figura 1. Origen de las muestras con aislamiento de *S. aureus*

reportó que 95 (74.2%) de los pacientes refirieron al menos una enfermedad crónica. Sin embargo, los pacientes sin comorbilidades 12 (25.8%), reportaron el mismo número de aislamientos con MRSA ($p=0.33$). Las condiciones preexistentes más frecuentes fueron las enfermedades cardiovasculares (54 casos, 56.8%) con aislamientos de MRSA en nueve casos. Ninguna de las comorbilidades registradas representó un factor significativo en los pacientes con identificación de MRSA en cultivos.

Las variables clínicas reportadas al momento del diagnóstico tampoco fueron significativas entre los pacientes con MRSA y MSSA. Se registraron estudios de laboratorio que incluían valores de leucocitos en 117 casos con una media de 12,050 cels x μl (200-58,000 cels x μl), PCR con mediana de 156.7 mg/L, y procalcitonina (20 pacientes) con mediana de 6 ng/mL (0.1-60 ng/mL).

El servicio donde se encontraban hospitalizados tampoco demostró significancia estadística ($p=0.771$), el servicio de hospitalización reportó el mayor número de casos (38 casos, 29.6% del total), con 28 casos (26.9%) de MSSA y 10 casos (41.6%) de MRSA.

Dentro de los factores predisponentes se tomó en cuenta haber estado hospitalizado >72hrs o contar con el antecedente de una hospitalización dos semanas antes. Se documentaron 42 casos (32.8%), 34 casos con MSSA y 8 con MRSA ($p=0.95$). Otros factores fueron: cirugía previa en 22 casos (17.2%), con MRSA en cuatro casos ($p=0.94$), contar con un catéter de larga estancia o dispositivo (es decir, sonda urinaria, sonda nasogástrica, sonda de gastrostomía o drenajes) en 40 casos (31.3%), se reportaron MRSA en ocho casos ($p=0.81$).

El fármaco más utilizado en el tratamiento empírico fue vancomicina (40 casos). Los antibióticos que fueron usados como manejo inicial son vancomicina, linezolid, dicloxacilina, tedizolid, clindamicina, ceftriaxona, rifampicina, piperacilina/tazobactam, cefalotina, ceftaroline, daptomicina, ceftolozano/tazobactam, amoxicilina/clavulanato, meropenem, ertapenem, minociclina, tigeciclina, ceftazidima, moxifloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, amoxicilina/sulbactam y levofloxacino. Como podemos ver, se usaron fármacos de amplio espectro, hecho que aumenta el riesgo de resistencias bacterianas. La susceptibilidad por antibiograma de *S. aureus*

Tabla 1. Características demográficas

	Total N=128	MSSA n=104	MRSA n=24	<i>p</i>
Femenino	37 (28.9)	32 (30.7)	5 (20.8)	0.33
Enfermedad de base	95 (74)	83 (79)	12 (50)	0.33
Catéter o dispositivo	40 (31.2)	32 (30.7)	8 (33)	0.81
Hospitalización >72 horas	42 (32.8)	34 (32.6)	8 (33.3)	0.95
Intervención quirúrgica	22 (17.1)	18 (17.3)	4 (16.6)	0.94
Servicio				
Urgencias	20 (15.6)	17 (16.3)	3 (12.5)	
Quirófano	37 (28.9)	33 (31.7)	4 (16.6)	
Hospitalización	38 (29.6)	28 (26.9)	10 (41.6)	0.52
UCI	17 (13.2)	13 (12.5)	4 (16.6)	
CCU	10 (7.8)	9 (8.6)	1 (4.1)	
ICC	6 (4.6)	4 (3.8)	2 (8.3)	
Tipo de infección				
Tejidos blandos	38 (29.6)	28 (26.9)	10 (41.6)	0.15
Asociada a catéter	9 (7)	8 (7.6)	1 (4.1)	0.54
Ortopédico	13 (10.1)	12 (11.5)	1 (4.1)	0.28
Herida quirúrgica	7 (5.4)	6 (5.7)	1 (4.1)	0.76
Tracto respiratorio	35 (27.3)	29 (27.8)	6 (25)	0.78
Otra	14 (10.9)	12 (11.5)	2 (8.3)	0.65
Colonización	11 (8.5)	8 (7.6)	3 (12.5)	0.45

al esquema antibiótico inicial se encuentra documentada en la Tabla 2.

En los desenlaces clínicos se registró si los pacientes presentaron bacteriemia, dato que orienta a un mal pronóstico sin un tratamiento adecuado. Esto sucedió en 29 pacientes (22.6%), se detectaron 4 casos con MRSA ($p=0.44$). No se encontró diferencias en admisión a UCI o UCC ($p=0.85$). Se documentaron 11 defunciones (8.6%), seis casos (4.7%) de alta voluntaria y 111 casos (86.7%) que fueron dados de alta por mejoría clínica ($p=0.10$).

Discusión

En los últimos años se ha descrito un aumento de MRSA

asociado a múltiples factores de riesgo, hospitalizaciones previas, dispositivos invasivos como catéteres, sondas y prótesis, cirugías previas, etc. En el presente estudio, se analizaron estas variables; sin embargo, no resultaron estadísticamente significativas. Hay que tomar en cuenta que la muestra fue pequeña (128 casos), dato que hay que considerar para no hacer interpretaciones incorrectas de los resultados.

En cuanto a las características inherentes al paciente, la presencia de enfermedades crónicas, edad o género, tampoco resultaron significativas. Se compararon desenlaces que incluyeron: días de estancia intrahospitalaria, ingreso a unidades críticas, alta terapéutica y defunción. Ninguna de estas variables resultó ser significativa.

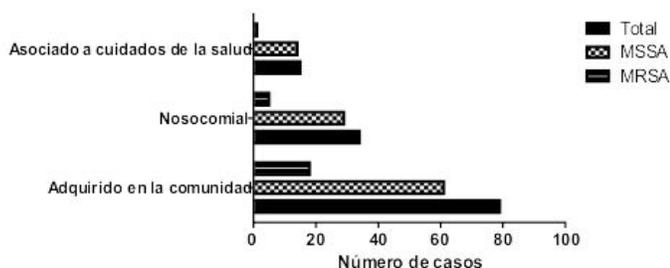


Figura 2. Clasificación de casos de *S. aureus* aislados

En México no tenemos un reporte de infecciones intrahospitalarias y según este estudio los pacientes con aislamiento de *S. aureus* adquirido en la comunidad es comúnmente susceptible a oxacilina.

Conclusión

En nuestro estudio, el aislamiento de CA-MRSA resulto ser raro. Este dato nos orienta para tomar decisiones en cuanto al tratamiento empírico de pacientes con infecciones que están asociadas a *S. aureus*.

Tabla 2. Susceptibilidad de *S. aureus* al esquema antibiótico inicial

	MSSA(N=104)			MRSA(N=24)		
	R	S	I	R	S	I
Ampicilina	1	103	0	1	23	0
Ceftaroline	0	104	0	1	22	1
Clindamicina	27	77	0	12	12	0
Daptomicina	0	104	0	0	24	0
Eritromicina	26	77	1	17	7	0
Linezolid	0	104	0	0	24	0
Minociclina	0	104	0	0	24	0
Penicilina G	94	10	0	24	0	0
Rifampicina	1	103	0	1	23	0
Tigeciclina	1	103	0	0	24	0
Trimpetoprim/ SMX	1	103	0	0	24	0
Vancomicina	0	104	0	0	24	0

Referencias bibliográficas

- Lowy FD. Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med*. 1998;339(8):520-32
- Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with Staphylococcus aureus in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis*. 2008;197(9):1226.
- Mertz D1, Frei R, Periat N, Zimmerli M, Battegay M, Flückiger U, et al. Exclusive Staphylococcus aureus throat carriage: at-risk populations. *Arch Intern Med*. 2009;169(2):172.
- Akmatov, M. K., Mehraj, J., Gatzemeier, A., Strompl, J., Witte, W., Krause, G. & Pessler, F. (2014). Serial home-based self-collection of anterior nasal swabs to detect Staphylococcus aureus carriage in a randomized population-based study in Germany. *Int J Infect Dis* 25, 4-10.
- Landrum ML, Neumann C, Cook C, et al. Epidemiology of Staphylococcus aureus blood and skin and soft tissue infections in the US military health system, 2005-2010. *JAMA*. 2012;308(1):50-59.
- Jose R Mediavilla, Liang Chen, Barun Mathema and Barry N Kreiswirth. Global epidemiology of community-associated methicillin resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA).
- Jackson KL, Mbagwu M, Pacheco JA, Baldrige AS, Viox DJ, Linneman JG et al. Performance of an electronic health record-based phenotype algorithm to identify community associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus cases and controls for genetic association studies. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:684
- Dantes R, Mu Y, Belflower R, Aragon D, Dumyati G, Harrison LH, Lessa FC, et al. National burden of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, United States, 2011. *JAMA Intern Med* 2013 Nov 25;173(21):1970
- Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations—a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care*. 2017;21(1):211.
- Seas C, Garcia C, Salles MJ, Labarca J, Luna C, Alvarez-Moreno C, et al. Staphylococcus aureus bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 212-222.

Candidosis oral en pacientes con VIH/SIDA; espectro clínico y etiológico

Araiza Javier, Magallón-Zazueta Lorena, Contreras-García Sandra, Tirado-Sánchez Andrés, Bonifaz Alexandro.

Autor para correspondencia

Alexandro Bonifaz. Departamento de Micología del Servicio de Dermatología, Hospital General de México.
Domicilio: Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México D.F.
Teléfono: +52 55 5761 39 23
Contacto al correo electrónico: a_bonifaz@yahoo.com.mx

Palabras clave: *Candida albicans*, *Candida* spp, Candidosis oral, candidosis mixtas, SIDA.
Keywords: AIDS, *Candida albicans*, *Candida* spp., mixed candidiasis, Oral candidiasis.



Candidosis oral en pacientes con VIH/SIDA; espectro clínico y etiológico

Araiza J, Magallón-Zazueta L, Contreras-García S, Tirado-Sánchez A, Bonifaz A

Resumen

Antecedentes

Los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), son susceptibles a adquirir infecciones oportunistas por hongos levaduriformes (*Candida*) involucrando en ocasiones más de una especie, la resistencia de algunas especies puede originar fracasos en la terapia.

Objetivo

Determinar la frecuencia y variedades clínicas de candidosis oral en pacientes con SIDA y las especies de *Candida* involucradas.

Material y métodos

Estudio transversal analítico en pacientes hospitalizados con VIH/SIDA sin TARV (tratamiento antirretroviral) previo o casos de abandono del mismo, con diagnóstico clínico de candidosis oral. Se investigó con técnicas microbiológicas la especie relacionada con la afección, así como con evaluación clínica de la variedad de candidosis oral.

Resultados

Se estudiaron 65 pacientes, 59 hombres y 6 mujeres. Todos en el estadio SIDA C3, el porcentaje sin TARV fue 68%, 32% restante abandonó la terapia antirretroviral. La variedad clínica más frecuente fue aguda pseudomembranosa (90%). Se encontraron un total de 58 cepas: *C. albicans* 71%, *C. glabrata* 10%, *C. krusei* 9%, *C. dubliniensis* 9% y *C. kefyr* 1%. La proporción de candidosis mixtas fue de 17%. *Candida no-albicans* presenta mayor frecuencia de fenotipos de resistencia y respuesta dosis dependiente.

Conclusiones

Identificar la etiología de candidosis oral y evaluación clínica permite elegir un esquema terapéutico adecuado.

Palabras clave: *Candida albicans*, *Candida spp*, *Candidosis oral*, *candidosis mixtas*, *SIDA*.

Servicio de Dermatología, y Departamento de Micología. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F.

Autor para correspondencia

Javier Araiza. Laboratorio de Micología del Servicio de Dermatología, Hospital General de México.
Domicilio: Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México DF.
Teléfono: +52 55 5761 39 23
Contacto al correo electrónico: javier.araiza55@gmail.com

Oral candidosis in patients with HIV/AIDS; clinical and etiological spectrum

Abstract

Background.

Patients with AIDS (acquired immune deficiency syndrome), are susceptible to acquire opportunistic infections by yeast (*Candida*) involving sometimes more than one species, the resistance of some species can cause failures in therapy.

Objective.

To determine the frequency and clinical varieties of oral candidiasis in patients with AIDS and the *Candida* species involved.

Material and Methods.

Analytical cross-sectional study in hospitalized patients with HIV/AIDS without previous ART (antiretroviral treatment) or cases of abandonment of the same, with clinical diagnosis of oral candidiasis. The species related to the condition was investigated with microbiological techniques, as well as with clinical evaluation of the oral candidiasis variety.

Results.

We studied 65 patients, 59 men and 6 women. All in stage AIDS C3, the percentage without ART was 68%, the remaining 32% abandoned antiretroviral therapy. The most frequent clinical variety was acute pseudomembranous (90%). A total of 58 strains were found: *C. albicans* 71%, *C. glabrata* 10%, *C. krusei* 9%, *C. dubliniensis* 9% and *C. kefyr* 1%. The proportion of mixed candidiasis was 17%. *Candida* no-*albicans* presents higher frequency of resistance phenotypes and dose-dependent response.

Conclusions.

Identifying the etiology of oral candidiasis and clinical evaluation allows to choose an adequate therapeutic scheme.

Key Words: AIDS, *Candida albicans*, *Candida* spp., mixed candidiasis, Oral candidiasis.

Introducción

La candidosis es una infección producida por hongos levaduriformes oportunistas, que pertenecen al género *Candida*; en 40 a 60% de personas sanas, la cavidad oral está colonizada por dichas levaduras.^{1,2} Existen más de 150 especies de este género, pero, sólo unas cuantas son patógenas a humanos; entre las que sobresalen, se encuentra *Candida albicans* que llega a aislarse en 40-85% de las infecciones. Otras especies frecuentes son: *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* y *Candida dubliniensis*.

En su estado patógeno presentan la forma de pseudohifas, largas ramificadas con cúmulos de blastoconidios (a excepción de *C. glabrata*), por ello se consideran dimorfos.^{1,3} Las distintas especies de *Candida* pueden presentar tropismo hacia ciertos sitios anatómicos como agentes causales de candidosis y características que las diferencian entre ellas. *C. albicans*: es politrópica,⁴ presenta dos serotipos A y B (este último más frecuente en los pacientes con VIH/SIDA), *C. tropicalis*: en vagina, área broncopulmonar, sistema nervioso central (SNC), intestino y región osteoarticular; tiene capacidad invasiva (50-60% de casos) y se asocia con resistencia a fluconazol.^{1,4,5} *C. glabrata*: patógeno emergente que no forma pseudohifas, es resistente a fluconazol (78.3%) afecta a pacientes inmunocomprometidos con uso prolongado de: antibióticos, nutrición parenteral y estancias prolongadas en unidades de terapia intensiva. En adultos mayores y personas con cáncer que reciben radioterapia se

observa alta incidencia de candidosis orofaríngea, puede causar candidemias (4 a 7% de los casos).^{1,5,6} *C. parapsilosis*: patógeno exógeno que puede formar biopelículas, afecta principalmente a uñas, causa candidemias especialmente en neonatos, endocarditis, otitis y diarrea infantil, con baja tasa de mortalidad por su sensibilidad a antifúngicos azólicos.^{1,7} *C. krusei*: en mucosas, infecciones sistémicas, endocarditis, afectando principalmente a pacientes neutropénicos, con resistencia intrínseca a fluconazol y capacidad de formar biopelículas.^{1,4,6} *C. dubliniensis*: en cavidad oral de pacientes VIH/SIDA, fenotípicamente similar a *C. albicans*, presenta expresión genética de la superfamilia del transportador *Multi Drug Resistance* (MDR) (resistencia específica a fluconazol y de las bombas de eflujo CDR causante de la resistencia a los azoles en general).^{1,6} *Candida kefyr* (antes *C. pseudotropicalis*) afecta principalmente a nivel pulmonar.⁸

Las levaduras del género *Candida* poseen diversos factores de virulencia: morfogénesis (transición entre levaduras a pseudohifas), permite la penetración entre las barreras tisulares, por la secreción de enzimas como proteasas y lipasas,^{9,10} formación de biopelículas, son comunidades de microorganismos unidos y embebidos por una matriz extra polimérica que los protege del ambiente, la respuesta inmunológica del hospedero y de la acción de fármacos antifúngicos, adhesión, colonización, cohesión, maduración y desinserción,^{7,11,12} adaptación al medio por la expresión de genes *PHRI* que codifican a proteínas de membrana cuando el pH del medio es mayor a 5.5 y con niveles de concentración

indetectables a pH con valores menores a éste,^{1,10} presencia de adhesinas las cuales promueven la adherencia de diversas especies de *Candida* spp., a las células del hospedero mediante ligandos específicos.

La candidosis oral (CO), es la infección oportunista más reportada en pacientes con VIH/SIDA, hasta en un 90% de pacientes sin terapia antirretroviral (TARV).¹³ Es una de las manifestaciones iniciales de la enfermedad, con episodios recurrentes, incrementándose con la progresión del SIDA.⁷

En la CO aguda, existen dos variedades clínicas: pseudomembranosa y atrófica. La primera, conocida como *trush* o algodoncillo, afecta lengua, encías, paladar o toda la boca (estomatitis). La morfología es de placas cremosas y blanquecinas, con fondo eritematoso.¹⁴ Mientras, la variedad atrófica afecta principalmente paladar, frecuente en pacientes con uso prolongado de antibióticos, se caracteriza por zonas eritematosas, erosionadas con velo blanquecino.^{1,15}

En la CO crónica se pueden observar tres variedades, hiperplásica o “lengua vellosa”, con afección completa de la lengua o bien manifestaciones en los bordes laterales de la lengua y en la mucosa yugal, con presencia de fisuras y úlceras muy dolorosas. La queilitis angular o “*perleche*” candidósico, se presenta cuando la CO se extiende afectando labios a nivel de las comisuras y se constituye por placas eritemato-escamosas y erosionadas. Dichas lesiones pueden ser dolorosas y ocasionan disminución en la ingesta de alimentos, situación que compromete aún más la recuperación de los pacientes.^{1,7} La forma atrófica o estomatitis subplaca, tiene características similares a la entidad aguda, pero con un nivel de daño en la superficie total oral.

A partir del foco oral la candidosis puede continuar hacia la faringe, laringe, esófago y tráquea, lo cual es frecuente en pacientes inmunosuprimidos.¹⁶ El objetivo del estudio es considerar las especies involucradas en el desarrollo de CO, las cuales poseen diversos espectros de sensibilidad y factores de virulencia que impactan en la respuesta terapéutica y las presentaciones clínicas.

Material y método

Se realizó un estudio transversal analítico, en pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología, del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con VIH/SIDA. Se incluyeron a pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de VIH/SIDA sin TARV previo o casos de abandono del mismo, en etapa clínica C3 de la enfermedad, con datos clínicos compatibles con candidosis oral, que aceptaron participar en el estudio y firmado el consentimiento informado. Se excluyeron a pacientes con datos clínicos de CO y estudios micológicos sin estructuras visibles en el análisis microscópico, ni agentes identificados. El protocolo de trabajo fue sometido y aceptado por los comités de ética e investigación del Hospital General de México, con número: DI/17/109/04/065

A los pacientes incluidos se les realizó revisión de la cavidad oral con toma de muestras mediante raspado de las lesiones orales. Se realizó un examen microscópico (búsqueda de estructuras micóticas, pseudohifas y/o blastoconidios) y

cultivo en medio agar dextrosa de Sabouraud (ADS) y posterior resiembra en medios cromogénicos (CHROMagar® *Candida*) para la búsqueda intencionada de más de una especie de *Candida*, mediante el desarrollo de colonias de diferentes colores, con posterior identificación mediante pruebas fisiológicas (características micromorfológicas en agar Harina de Maíz + Tween 80 al 1%) y bioquímicas (AUXACOLOR®2 de BIO-RAD®).

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva para el caso de las variables edad y tipo de paciente VIH/SIDA, consistente en media, valores máximo y mínimo; las variables género, resultado del examen directo, tipo clínico de candidosis oral y agentes etiológicos se analizaron con distribución por frecuencia absoluta y relativa medida ésta como proporción; para detectar alguna asociación entre variables cualitativas se llevó a cabo el estadístico de Chi-cuadrada de Pearson, una base de datos en Excel, de Microsoft, y el paquete computacional IBM SPSS *Statistics* versión 22.

Resultados

Para el análisis final se incluyeron 65 pacientes, 59 (91%) fueron del género masculino y seis (9%) del género femenino. La edad media fue de 35.43 ± 10.13 años. Cuarenta (62%) pacientes, no se encontraban con manejo terapéutico con antimicóticos al momento del estudio, 17 (26%) recibían fluconazol, cuatro (6%) fluconazol acompañado de nistatina, 2 (3%) itraconazol y los dos (3%) restantes nistatina únicamente.

Los pacientes sin TARV (naive) tuvieron una asociación el desarrollo de infección CO que los pacientes que abandonaron el tratamiento (39 pacientes, 73.6% vs 14, 26.4%, $p=0.03$).

La variedad clínica que se presentó con mayor frecuencia fue CO pseudomembranosa en 47 pacientes (88.8%), seguida en menor proporción por las variedad atrófica aguda y crónica hiperplásica con una frecuencia de 3 (5.6%) pacientes ambas (Tabla 1).

Ahora bien, de los 65 pacientes a los que se realizó toma de muestra únicamente se diagnosticó con CO a 53 mediante hallazgos clínicos y examen microscópico, los 12 restantes se

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características	n=53
Edad (años)	35.43 ± 10.13
Género	48 (90.6%) masculinos 5 (9.4%) femeninos
Naive a tratamiento	39 (73.6%)
Abandono a tratamiento	14 (26.4%)
Variedad clínica de CO	N(%)
- Atrófica	3 (5.6%)
- Pseudomembranosa	47 (88.8%)
- Crónica hiperplásica	3 (5.6%)

Tabla 2. Diferencia entre pacientes naive y abandono a TARV

Variables	Abandono (n= 24)	Naive (n= 50)	Valor de p
Variabes			
Edad, años \pm DE (Rango)	40.54 \pm 14.29	34.7 \pm 8.64	0.032
≤40 años	10	34	0.028
>40 años	14	16	0.031
Género (Masculino)	22	46	NS
Variedad clínica			
Seudomembranosa	24	42	0.038
Aguda atrófica	0	4	NS
Crónica hiperplásica	0	4	NS
Examen directo (positivo)	17	45	0.036
Cultivo (positivo)	15	43	0.022
Especie			
<i>C. albicans</i>	8	33	NS
<i>C. dubliniensis</i>	3	2	NS
<i>C. krusei</i>	2	3	NS
<i>C. glabrata</i>	2	4	NS
<i>C. kefyr</i>	0	1	NS
5FC			
Sensible	12	37	NS
Resistente	1	3	NS
AB			
Sensible	10	15	0.032
Resistente	3	9	NS
MCZ			
Sensible	10	27	NS
Resistente	--	--	--
KET			
Sensible	10	29	NS
Resistente	1	6	NS
ITR			
Sensible	0	5	NS
Resistente	4	17	NS
FLU			
Sensible	10	24	NS
Resistente	3	12	NS

consideraron como negativos. De los pacientes con CO confirmada se obtuvo desarrollo en medios de cultivo en 48 muestras, algunas de las cuales fueron mixtas (desarrollo de más de una especie de *Candida*, nueve casos 19%) con un total de 58 cepas de *Candida*, de las cuales 41 (71%) correspondían a la especie *C. albicans*, seguidas por *C. glabrata* con seis (10%), *C. krusei* (9%) y *C. dubliniensis* (9%) cinco de cada una y finalmente *C. kefyr* con una cepa (1%) (Tablas 2 y 3).

Discusión

En el presente estudio se observó que el promedio general

de edad en los pacientes es (35.43 \pm 10.13) similar con lo reportado en países como Brasil (39.38 \pm 12.34) y Tanzania (34).^{17,18}

Con respecto al género de los pacientes se encontró una considerable diferencia con lo reportado por los estudios antes mencionados donde la población femenina representó el 50% del total e incluso hasta un 75%. Mientras, que en nuestra población la frecuencia de pacientes masculinos alcanzó hasta un 90%; lo cual tiene estrecha coincidencia con el reporte de casos de SIDA en México, en el cual hasta 2017 fue de 24,916 hombres notificados frente a 3,010 casos de

Tabla 3. Correlación clínica de candidosis oral y su etiología

Especie	Variedad clínica			Total
	AS	AA	CH	
<i>C. albicans</i>	36	2	3	41
<i>C. dubliniensis</i>	4	1	0	5
<i>C. krusei</i>	4	0	1	5
<i>C. glabrata</i>	4	2	0	6
<i>C. kefyr</i>	1	0	0	1
Total	49	5	4	58

AS: Aguda pseudomembranosa

AA: Aguda atrófica

CH: Crónica hiperplásica

mujeres en la ciudad de México.¹⁹

Los pacientes incluidos en este estudio se encontraban clínicamente clasificados en la categoría C de la enfermedad, la cual incluye personas que tienen infección por VIH demostrada y agregada otra de tipo oportunista, dentro de los cuales la CO resulta ser marcadora de la enfermedad ya que llega a presentarse hasta en un 90% de los casos en individuos sin TARV,²⁰ el porcentaje de la población en estudio que no había recibido dicha terapia fue de 68% es decir eran pacientes de recién diagnóstico.

Además, la presencia de CO se asoció significativamente con ser un paciente naive (Tabla 2). En un estudio similar, al ser evaluada la CO entre pacientes VIH con y sin TARV se encontró un valor de riesgo relativo de 2.6 a desarrollar la infección en los pacientes que no estaban bajo terapia.²¹

Sin embargo, la vigilancia de pacientes que interrumpieron la TARV con respecto a infecciones oportunistas como candidosis, debe considerarse con igual importancia debido a que cuando dicha terapia se interrumpe ocurre un rápido repunte de la carga viral y una caída en el conteo absoluto de células CD4; la reducción ocurre de manera habitual a razón de 100 a 150 cel/mL en 3 ó 4 meses.²²

En diversos estudios se relaciona de forma importante los parámetros de carga viral y conteo de células CD4 con la prevalencia de infección por *Candida* sp. en pacientes VIH. En un estudio realizado en India se observó que el recuento de linfocitos CD4 de pacientes con lesiones orales fue menor que en los pacientes sin lesiones, por lo que la CO se correlacionó significativamente con un número de células de 200 cel/mm³ o inferior.²³ Otro estudio realizado en España indicó que la relación con la carga viral de más de 10,000 copias/mL se asocia a mayor frecuencia de la infección (independientemente del recuento de células CD4).²⁴ En ambos estudios se concluye que la presencia de CO permanece como un marcador clínico útil para diagnosticar el inmunocompromiso en pacientes con VIH.

La forma clínica observada en la mayoría de los pacientes

corresponde a la aguda pseudomembranosa, lo cual coincide con lo reportado en la mayoría de la literatura. En esta, se observan placas de borde blanco o amarillento, con bordes bien definidos. En otras publicaciones se reporta como segunda variedad clínica de importancia la aguda atrófica,²⁵ nosotros la observamos en el 5% de los casos y un porcentaje similar para la variedad hiperplásica crónica.

En diversos estudios se ha observado que la especie con mayor predominio en muestras orales es *C. albicans* (60-80%) tanto en pacientes VIH y relativamente sanos.⁷ En la población de estudio se comprobó tal frecuencia; se observó esta especie en un 71% de los aislamientos. Las especies de *Candida* no-*albicans* se encontraron en el 29% restante de los aislamientos, de los cuales *C. glabrata* se observó en segundo lugar (10%), seguida de *C. krusei* y *C. dubliniensis* (9% cada una) y finalmente *C. kefyr* (1%). No se obtuvo aislamiento de *C. tropicalis* en ninguna muestra, tal hecho contrasta con lo reportado en otros estudios de población con pacientes similares donde esta especie alcanza hasta el segundo lugar de prevalencia con el 18.75%.²⁶

En relación con la prevalencia de *C. glabrata* cabe destacar que en la mayor parte de las muestras donde se obtuvo se encontraba acompañada de *C. albicans* (5 pacientes). Dicha asociación fue la más frecuente de pacientes portadores de dos especies, de igual forma que lo reportado en Baja California por Clark en 2016.⁷ Esta especie era considerada relativamente no-patógena, pues es parte de la microbiota normal de humanos sanos. Sin embargo, dicha levadura puede diseminarse rápidamente por todo el cuerpo y la infección causada por esta especie se asocia con una alta tasa de mortalidad.⁴ *C. krusei* estuvo relacionada con candidosis mixta en 3 pacientes siempre en asociación con *C. albicans*. Estudios en Brasil reportaron que esta interacción puede llegar a ser antagónica (demostrado sólo en la formación de biopelículas) donde se observó que *C. krusei* inhibió el crecimiento de *C. albicans*.⁴ *C. dubliniensis* se reportó en 5 pacientes (9%), esta especie se ha aislado de sujetos con VIH/SIDA en otros países;²⁷ la mayor parte de las publicaciones menciona una frecuencia menor al 10%. La importancia del hallazgo de esta especie se encuentra en conocer su distribución geográfica, el perfil de sensibilidad (ya que ha demostrado ser capaz de desarrollar resistencia *in vitro* a fluconazol)²⁸ y finalmente la tipificación de la especie como tal, debido a que por sus características fenotípicas similares a *C. albicans* pueden confundirse en la identificación. *C. kefyr* se aisló de un solo paciente y en asociación con *C. albicans*. Se considera una especie que raras veces causa enfermedad, prospera en diversos hábitats, incluidos productos lácteos. Se ha demostrado que es menos virulenta que *C. albicans* o *C. tropicalis*.²⁹ Sin embargo, un estudio retrospectivo en E.U.A concluyó que *C. kefyr* es un importante agente patógeno emergente en pacientes con neoplasias hematológicas malignas que sugieren puede adquirirse por exposición exógena.³⁰

En este estudio se comprobaron 9 casos de candidosis mixtas de un total de 53, lo que corresponde a un 17%. En comparación con lo reportado en la literatura (3-6%)^{3,7} el número de hallazgos encontrados es mucho mayor; las

principales diferencias en relación con estos estudios son el tipo de pacientes. En uno de ellos donde las muestras analizadas no correspondían a individuos con enfermedad por VIH/SIDA, los porcentajes observados son menores y la topografía clínica que reportó mayor frecuencia fue la pulmonar,³ por otro lado, investigaciones con población que sí estaba infectada con VIH no tenían criterios para estudiar a pacientes en alguna etapa específica del SIDA y la recolección de muestras no se guiaba de criterios clínicos para el diagnóstico de candidosis ya que sólo se deseaba estudiar la prevalencia de las levaduras en cavidad oral.⁷ Sin embargo, en 2015 una investigación realizada en Tailandia reportó valores similares de candidosis mixtas (16%) en un estudio en el cual los pacientes no estaban infectados con VIH, pero sí tenían signos clínicos para el diagnóstico de la infección por *Candida* sp.³¹

Para la mejor comprensión de la CO se requiere de consideraciones desde el punto de vista micológico y de factores predisponentes en el estado inmunológico de pacientes con VIH/SIDA. Con respecto a los factores de virulencia de *Candida* sp la mayor parte de las especies tiene la capacidad de generar cambio morfológico de blastoconidio a pseudohifa (forma de adaptación y penetración a epitelios y células endoteliales) aunado a la hidrofobicidad de superficie celular (CSH) la cual se define como la fuerza que mantiene una distancia óptima entre las moléculas de adhesión y

receptores del hospedero, que conducen a una unión fuerte y finalmente adherencia a mucosas u otros sustratos. Valores relativos altos de CHS fueron reportados para especies no-*albicans* (principalmente *C. glabrata*) y se relacionó como un factor importante en la formación de biopelículas para este tipo de cepas.³¹ En relación a la inmunidad del hospedero, el análisis de diversos datos sugiere que las células CD4⁺ de tipo Th1 son críticas para la defensa del hospedero frente a la infección por *Candida* sp de igual manera las células epiteliales, que se ha demostrado inhiben hasta un 80% del crecimiento de especies de levaduras a través del contacto celular como un mecanismo de protección innato que bajo actividad reducida contribuye al desarrollo de la infección.³²

Conclusiones

Es importante considerar la presencia de infecciones mixtas de *Candida* en pacientes con CO y SIDA, ya que ello repercute no sólo en un adecuado manejo terapéutico, sino además en el desarrollo de cuadros clínicos más agresivos e incluso invasivos debido al comportamiento sinérgico de las coinfecciones causadas por estas levaduras, relacionado con sus diversos factores de virulencia. Las características clínicas y microbiológicas de la CO no se modifican con el abandono de la TAR, contrario a lo que sucede cuando se inicia la TAR, donde sí se registran cambios importantes en la severidad y frecuencia de la CO, atribuyéndose esto a la reconstitución inmune.

Referencias bibliográficas

- Vázquez-González D, Perusquia-Ortiz AM, Hunderiker M, Bonifaz A. Opportunistic yeast infections: candidiasis, cryptococcosis, trichosporonosis and geotrichosis. *Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(5):381-93.
- Odds C, Bernaerts R. CHROMagar Candida, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J Clin Microbiol.* 1994; 32(8):1923-9.
- Romero G, Araiza J, Hernández M, Cerón M, Hernández V, Ponce R, et al. Candidosis mixtas en aislamientos clínicos de pacientes procedentes del hospital general de México Dr. Eduardo Liceaga; identificación e importancia. *Dermatología Rev Mex.* 2014; 58(3):239-246.
- Santos J, Piva E, Vilela S, Jorge A, Junqueira J. Mixed biofilms formed by *C. albicans* and non-*albicans* species: a study of microbial interactions. *Braz Oral Res.* 2016; 30(1):1-8.
- Nucci M, Marr K. Emerging Fungal diseases. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(4), 521-526.
- Sanguinetti M, Posteraro B, Lass-Flörl C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: Mechanisms and clinical impact. *Mycoses.* 2015; 58(2):1-13.
- Patton LL. Oral lesions associated with human immunodeficiency virus disease. *Dent Clin North Am.* 2013; 57:673-98.
- Hazen K. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8(4): 462-478.
- Hube B, Naglik J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology* 2001; (147):1997-2005.
- Ramesh N, et al. Virulence Factors and Anti-Fungal Sensitivity Pattern of *Candida* sp. isolated from HIV and TB patients. *Indian J Microbiol.* 2011; 51(3):273-8.
- Castrillón L, Palma A, Desgarenes C. Factores de virulencia en *Candida* spp. *Dermatología Rev Mex* 2005; 49:12-27.
- Rautema R, Ramage G. Oral candidosis--clinical challenges of a biofilm disease. *Crit Rev Microbiol.* 2011 Nov; 37(4):328-36.
- Fernández J, Diz P, Otero X, Limeres J, De La Fuente J, Ocampo A. Valor predictivo de la candidiasis oral como marcador de evolución a SIDA. *Med Oral Patol Oral Cir Oral.* 2005; 10(1):32-40.
- Castro L, Álvarez M, Martínez E. Pseudomembranous Candidiasis in HIV/AIDS Patients in Cali, Colombia. *Mycopathologia.* 2013; 175(1-2):91-8.
- Patton L, Phelan J, Ramos F, Nittayananta W, Shiboski C, Mbugue T. Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis.* 2002; 8(2):98-109.
- Petruzzi M, Gonçalves F, Gonçalves K, Z. de Figueiredo M. Epidemiological characteristics and HIV-related oral lesions observed in patients from a Southern Brazilian city. *Rev Odonto Cienc* 2012; 27(2):115-120.
- Hamza O, Matee N, Moshi J, Simon E, Mugusi F, Mikx F, Helderman W, Rijs A, Verweij E. Species distribution and in Vitro antifungal susceptibility of oral yeasts isolates from Tanzanian HIV-infected patients with primary and recurrent oropharyngeal candidiasis. *BioMed Central Microbiology.* 2008; 8(6): 135-143.
- Gasparin A, Ferreira F, Danesi C, Mendoza-Ssi R, Silveira J, Martínez B, Zhang L, Juraci A. Prevalence of oral lesions in persons with HIV and associated factors in a southern Brazilian city. *Cad. Saúde Pública.* 2009; 25(6):1307-1315.
- Epidemiología / Registro Nacional de Casos de VIH y SIDA, Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA <https://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia-registro-nacional-de-casos-de-sida>
- González A, Tobón A. Infecciones micóticas oportunistas en pacientes con VIH/SIDA. *Infectio.* 2006; 10(4): 279-288.
- López S, Torrecilla A, Horta A, Andrade J, Bologna R. La candidosis oral como marcador clínico de falla a la terapia antirretroviral altamente efectiva en pacientes infectados con VIH/SIDA. *Infectio.* 2014; 18(2):45-49.
- Noda A, Vidal L, Pérez J, Cañete R. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Rev Cubana Med.* 2013; 52(2):118-127.
- Bodhade A, Ganvir S, Hazarey V. Oral manifestations of HIV infection and their correlation with CD4 count. *Journal of Oral Science.* 2011; 53(2):203-2011.
- Campo J, Del Romero J, Castilla J, García S, Rodríguez C, Bascones A. Oral candidiasis as a clinical marker related to viral load, CD4 lymphocyte count and CD4 lymphocyte percentage in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med.* 2002; 31:5-10.
- Harris J, Herrera A. Candidiasis oral en pacientes VIH/SIDA asociada a niveles de linfocitos T CD4 y terapia antirretroviral. *Rev Cubana Estomatol.* 2016; 52(1).
- Garzón C, Gutiérrez L, Salazar C, Barrientos S, Romero C. Especies de *Candida* en relación con el conteo de CD4 en pacientes con VIH-SIDA. *Univ Odontol.* 2008; 27(59):29-33.
- Coleman D, Rinaldi M, Haynes K, Rex J, Summerbell R, Anaissie E, Sullivan D. Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. *Med Mycol.* 1998; 36(1):156-165.
- Dilek S, Gonca E, Zayre E. The antifungal susceptibilities of oral *Candida* spp. Isolates from HIV-infected patients. *Afr J Microbiol Res.* 2010; 4(6):466-470.
- Arendrup M, Horn T, Frimodt-Moller N. In vivo pathogenicity of eight medically relevant *Candida* species in an animal model. *Infection.* 2002; 30:286-291.
- Duffresne S, Marr K, Sydnor E, Staab J, Karp J, Lu K, Zhang S, Lavallée C, Perl T, Neofytos D. Epidemiology of *Candida* kefir in Patients with Hematologic Malignancies. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(6):1830-1837.
- Muadcheingka T, Tantivitayakul P. Distribution of *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species in oral candidiasis patients: Correlation between cell surface hydrophobicity and biofilm forming activities. *Arch Oral Biol* 2014; 59(3):894-901.
- Fidel P. *Candida*-Host Interactions in HIV Disease: Relationships in Oropharyngeal Candidiasis. *Adv Dent Res.* 2006; 19:80-84.

Sífilis ocular en población con VIH en México, una presentación emergente

Lozano-Fernández Víctor Hugo, Peralta-Prado Amy, Pacheco-Arvizu Montserrat,
López-Salinas Karen Gabriel, Ahumada-Topete Víctor Hugo.

Autor para correspondencia

Ahumada-Topete Víctor Hugo. Departamento de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México.
Contacto al correo electrónico: victor.ahumada@cieni.org.mx

Palabras clave: Neurosífilis, sífilis, sífilis ocular, VIH.

Keywords: Neurosyphilis, syphilis, ocular syphilis, HIV.



Sífilis ocular en población con VIH en México, una presentación emergente

Lozano-Fernández VH, Peralta-Prado A, Pacheco-Arvizu M, López-Salinas KG, Ahumada-Topete VH.

Resumen

Antecedentes

La sífilis ocular en pacientes con VIH es una manifestación emergente poco reconocida de una enfermedad ancestral que junto a otras enfermedades de transmisión sexual ha presentado un incremento de casos en la última década.

Objetivo

Describir características de una serie con pacientes viviendo con VIH y diagnóstico de sífilis ocular. Estudio retrospectivo de 2008-2018 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Resultados

Se incluyeron un total de 90 pacientes con diagnóstico de VIH y sífilis ocular. El promedio de edad fue de 32.2 años, 89 fueron de sexo masculino, la media de linfocitos T CD4+ fue 282 (4-921), la media de carga viral de VIH fue 242000, 61.1% de los casos tenían más de 200 CD4. 56 pacientes (62.2%) presentaron sólo sífilis ocular y 34 pacientes (37%) tuvo neurosífilis asintomática. El número de casos hospitalizados con sífilis ocular se duplicó en los últimos 5 años. La manifestación más frecuente fue disminución de agudeza visual en 72 pacientes (80%), 49 pacientes (54.4%) tuvo afectación bilateral y el hallazgo oftalmológico más frecuente fue panuveítis en 29 pacientes (32.2%).

Conclusión

La sífilis ocular es una manifestación de la sífilis más frecuente en pacientes con VIH, todo paciente con VIH y sífilis debe ser sometido a revisión oftalmológica.

Palabras clave: *Neurosífilis, sífilis, sífilis ocular, VIH.*

Departamento de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México.

Autor para correspondencia

Ahumada-Topete Víctor Hugo.
Departamento de Investigación en Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México, México.
Contacto al correo electrónico:
victor.ahumada@cieni.org.mx

Ocular syphilis in a population with HIV in Mexico, an emergent presentation

Abstract

Background.

Ocular syphilis in patients with HIV is an emerging little-known manifestation of an ancestral disease that along with other sexually transmitted diseases has presented an increase in cases in the last decade.

Objective.

Describe characteristics of a series with patients living with HIV and diagnosis of ocular syphilis. Retrospective study of 2008-2018 in the National Institute of Respiratory Diseases.

Results.

A total of 90 patients with diagnosis of HIV and ocular syphilis were included. The average age was 32.2 years, 89 were male, the mean CD4 was 282 (4-921), the mean HIV viral load was 242,000, 61.1% of the cases had more than 200 CD4. 56 patients (62.2%) presented only ocular syphilis and 34 patients (37%) had asymptomatic neurosyphilis. The number of cases hospitalized with ocular syphilis doubled in the last 5 years. The most frequent manifestation was decreased visual acuity in 72 patients (80%), 49 patients (54.4%) had bilateral involvement and the most frequent ophthalmological finding was panuveitis in 29 patients (32.2%).

Conclusion.

Ocular syphilis is a manifestation of syphilis more frequent in patients with HIV, all patients with HIV and syphilis must undergo ophthalmological examination.

Key Words: Neurosyphilis, Syphilis, Ocular Syphilis, HIV.

Introducción

Sífilis es una enfermedad causada por *Treponema pallidum*, una espiroqueta adquirida en la mayoría de casos por vía sexual.¹ Presenta un aumento progresivo de casos en todo el mundo en la última década, principalmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y está estrechamente relacionada a la infección por VIH. CDC reporta un incremento en las tasas de sífilis en EEUU de 17.7% en 2015, con respecto a 2014.^{2,3} En México se ha reportado la misma tendencia desde 2010 en población HSH principalmente.^{4,5}

La sífilis se clasifica de acuerdo a la etapa de la enfermedad, en temprana (primaria, secundaria y temprana latente) y sífilis tardía (o terciaria).¹ Clásicamente se consideró que la sífilis ocular se presentaba en su mayoría de casos durante la etapa terciaria de la enfermedad al igual que la neurosífilis, sin embargo se ha observado una evolución más rápida de la enfermedad en pacientes con infección por VIH comparada con la población VIH negativa.¹¹ Entre los pacientes viviendo con VIH la mayoría de los casos de sífilis ocular se producen durante la etapa temprana (posterior a la fase secundaria).^{6,7} Numerosos autores han ilustrado la capacidad de la sífilis para imitar diferentes trastornos oculares, lo que conduce a diagnósticos erróneos y un retraso en la administración de terapia antimicrobiana apropiada. La sífilis ocular puede afectar conjuntiva, esclerótica, córnea, lente, tracto uveal, retina, vasculitis retiniana, neuritis óptica y afectación de nervios craneales. Las manifestaciones oculares en pacientes con sífilis se reportan hasta en el 7.9% en sífilis secundaria^{8,9} y

hasta 51% en neurosífilis.¹⁰

A nivel mundial durante la última década se ha registrado un notable incremento en la incidencia de sífilis. Desafortunadamente en México no contamos con un registro epidemiológico confiable que nos permita conocer la incidencia real de sífilis en nuestro país, tanto en población general como en personas viviendo con VIH y de igual forma desconocemos la frecuencia con que se presentan ciertas complicaciones tales como sífilis ocular y neurosífilis. La sífilis ocular está resurgiendo como un problema de salud crítico. Una falla para reconocer las manifestaciones oculares de la sífilis puede conducir a retraso en el diagnóstico y tratamiento, lo que puede conllevar complicaciones importantes sobre la función visual llevando incluso a pérdida visual irreversible.^{12,13}

Objetivo

Dado que las infecciones de transmisión sexual se han convertido en un problema que amenaza la salud pública, afectando población joven y en sus mejores años laborales, consideramos que es de vital importancia contribuir al reporte de este problema emergente en nuestra población viviendo con VIH. Nuestro trabajo representa una de las cohortes más grandes de pacientes con sífilis ocular que ha sido reportada en México y Latinoamérica.

Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de VIH y que fueron hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias a cargo del departamento de neumología en conjunto con el departamento de Investigación en Enfermedades Infecciosas y que contaron con diagnósticos de egreso de sífilis, sífilis ocular y neurosífilis, durante el periodo de enero 2010 a mayo 2018. Se registraron datos demográficos, laboratoriales y clínicos incluyendo sexo, edad, tipo de práctica sexual, síntomas y hallazgos oftalmológicos relacionados a sífilis, así como datos clínicos, laboratoriales e inmunológicos relacionados al VIH. Todos los pacientes contaban con determinación de carga viral de VIH y conteo de linfocitos CD4 en sangre. El diagnóstico de sífilis ocular en todos los pacientes se estableció en base a la valoración de un oftalmólogo experto adscrito al centro de investigación en enfermedades infecciosas del INER y con corroboración serológica secuencial con VDRL sérico confirmado con pruebas de anticuerpos anti *Treponema pallidum* (FTA-ABS). Los pacientes con conteos de linfocitos CD4 menores de 350 cel/mm³ fueron sometidos a punción lumbar registrando las características del LCR respecto a celularidad, proteínas, glucosa y títulos de VDRL.

Para el análisis de los datos se empleó el programa estadístico SPSS versión 24. Los datos continuos con distribución normal se expresaron con medias y DE, los datos categóricos fueron expresados como frecuencias y porcentajes. Para el análisis comparativo de variables continuas con distribución paramétrica se empleo prueba T de Student y para el análisis de variables categóricas se realizó prueba de X².

Resultados

Se incluyó el análisis de 90 pacientes, de los cuáles 89 (98.9%) eran del sexo masculino y 1 del sexo femenino (1.1%). La edad promedio fue 32.2 años (IC 19-54). Dentro de los factores de riesgo las toxicomanías más frecuentes reportadas en este grupo fueron la ingesta de alcohol en 41 pacientes (45%), tabaquismo 27 pacientes (30%), uso de drogas inhaladas 2 pacientes y drogas orales 4%, 24 pacientes (27%) no reportaron ninguna toxicomanía. Considerando la preferencia sexual de los pacientes, 61 de ellos (67.8%) reportaron prácticas tipo hombre que tiene sexo con hombre (HSH), 19 con prácticas bisexuales (21.1) y 10 con prácticas heterosexuales (11.1%) incluyen en este grupo a la única paciente femenina. La coinfección con VHB se documentó en 5 pacientes (5.6%) que presentaban antígeno de superficie de VHB positivo, sólo 1 paciente tuvo coinfección con VHC.

49 de los casos (54%) tenían diagnóstico de VIH establecido más de 6 meses previos al diagnóstico de sífilis ocular, mientras que 41 pacientes (46%) habían recibido el diagnóstico de VIH dentro de los 6 meses previos al diagnóstico de sífilis ocular. 35 pacientes (39%) se encontraba recibiendo terapia antirretroviral al momento del internamiento en contraste con 45 pacientes (61%) que no recibía tratamiento antirretroviral. Sólo 10 pacientes de los que recibían terapia antirretroviral se encontraba en control

virológico con carga viral indetectable al momento del internamiento por sífilis ocular.

Todos los pacientes contaban con determinación de conteo de linfocitos CD4 y carga viral de VIH al momento del internamiento. El promedio de CD4 fue del 282 células/mcl (intervalo 4-921 células/mcl), el promedio de linfocitos CD4 fue de 14.91% (DE 7.6), mientras que el promedio de linfocitos CD8 fue 1128 cel/mcl, con porcentaje promedio de CD8 de 58% (DE 14.5). La relación CD4/CD8 promedio fue de 0.3. Entre los pacientes que no estaban en control virológico la carga viral promedio fue de 241,641 copias/ml.

En el análisis estratificado de acuerdo al conteo de linfocitos T CD4+ (>200 vs <200) se observó que 34 pacientes (39.9%) se encontraban en fase de SIDA con CD4 <200 cel/mm³. 17 pacientes (18.9%) se encontraban en control virológico con carga viral indetectable, mientras que 31 pacientes (34.4%) tenían cargas virales de VIH consideradas altas (>100,000 copias/ml) (Tabla 1).

El promedio de pacientes ingresados durante el periodo de 2008 a 2013 se mantuvo estable con un promedio de 6.16 pacientes internados anualmente. A partir del 2014 se observó un incremento gradual de los internamientos por sífilis ocular, durante el periodo 2014-2018 el promedio anual de pacientes hospitalizados con sífilis ocular fue de 10.6, observando el mayor incremento durante el 2017 cuando se ingresaron 17 pacientes (Figura 1).

56 pacientes (62%) tuvieron diagnóstico exclusivo de sífilis ocular, mientras que 33 (36%) presentaron sífilis ocular más neurosífilis y sólo 2 pacientes presentaban concomitantemente sífilis ocular y sífilis secundaria. Los síntomas más frecuentemente reportados fueron disminución de agudeza visual en 73 pacientes (80%), 5 con dolor ocular (5.6%), 3 con escotomas (4.4), 3 con hiperemia conjuntival (3.3%) y 6 pacientes (6.7%) reportaban ausencia de síntomas oculares. Respecto al ojo afectado, 49 pacientes (54%) presentaron sífilis ocular con afectación de ambos ojos, los 41 pacientes restantes tuvieron afectación monocular, 25 de ellos (28%) con afectación de ojo derecho y 16 (18%) con afectación de ojo izquierdo. Los síntomas más frecuentemente reportados fueron disminución de agudeza visual en 73 pacientes (80%), 5 con dolor ocular (5.6%), 3 con escotomas (4.4), 3 con hiperemia conjuntival (3.3%) y 6 pacientes (6.7%) reportaban ausencia de síntomas oculares. Al examen oftalmológico los hallazgos más frecuentemente encontrados en los pacientes con sífilis ocular fueron: 29 pacientes con panuveítis (32%), 21 con vitritis (23%), 12 con papilitis (13%), 8 con coroiditis (9%), 5 con uveítis posterior (5.6%) 4 con uveítis anterior (4.4%), 4 con desprendimiento de retina (4.4%), 4 con vasculitis (4.4%) y 3 con neuritis óptica (3.3%).

Todos los pacientes contaban con determinación de conteo de linfocitos CD4 y carga viral de VIH al momento del internamiento. El promedio de CD4 fue del 282 células/mcl (intervalo 4-925 células/mcl), el promedio de linfocitos CD4 fue de 14.91% (DE 7.6), mientras que el promedio de linfocitos CD8 fue 1128 cel/mcl, con porcentaje promedio de CD8 de 58% (DE 14.5). La relación CD4/CD8 promedio fue de 0.3. Entre los pacientes que no estaban en control virológico la carga viral promedio fue de 241,641 copias/ml.

Tabla 1. Características clínicas e inmunológicas de los pacientes con sífilis ocular.

	Total (n=90)	Conteo CD4 <250 cel/mm ³ (n=35)	Conteo de CD4 > o igual 200 cel/mm ³ (n=55)	Valor de p
Media de edad (IC)	32.2 (19-54)	32.6 ± 7.99	31.91 ± 8.28	0.736
Hombres (%)	89 (98.9)	35 (100.0)	54 (98.2)	0.422
CD4 (%) cel/mm ³	282 (4-921) DE 193.9			
Pacientes por estrato de CD4				
CD4 ≥500	15 (16.7)		15	0.002
CD4 <500 y ≥200	40 (44.4)		40	
CD4 <200 y ≥50	32 (35.6)	32	0	
CD4 >50	3 (3.3)	3	0	
Media % CD4 (IC)	14.9 (1-45)	9.7 ± 5.92	18.2 ± 6.77	<0.001
Media de carga viral HIV-1 (copias/mL)	242000 (39-9999999)			
Pacientes por estrato de carga viral (copias/ml)				
≥100,000	31 (34.4)	18 (51.4)	13 (23.6)	0.013
≥1,000 y <100,000	29 (32.2)	9 (25.7)	20 (36.4)	
≥200 y <1,000	8 (8.9)	3 (8.6)	5 (9.1)	
≥40 y <200	5 (5.6)	3 (8.6)	2 (3.6)	
Indetectable (<40 copias)	17 (18.9)	2 (5.7)	15 (27.3)	
Media Relación CD4/CD8 (rango)	0.3 (0.02-2.25)	0.19	0.37	0.0001
Tipo de Sífilis (%)				
Sífilis Ocular	56 (62.2)	18 (51.4)	38 (69.1)	0.069
Sífilis Ocular + Neurosífilis	34 (37.8)	17 (48.6)	17 (30.9)	
Hallazgos oculares (%)				
Coroiditis	8 (8.9)	0 (0.0)	8 (14.5)	0.858
Uveítis anterior	4 (4.4)	2 (5.7)	2 (3.6)	
Uveítis posterior	5 (5.6)	1 (2.9)	4 (7.3)	
Panuveítis	29 (32.2)	15 (42.9)	14 (25.5)	
Desprendimiento de retina	4 (4.4)	2 (5.7)	2 (3.6)	
Neuritis óptica	3 (3.3)	0 (0.0)	3 (5.5)	
Vitritis óptica	21 (23.3)	10 (28.6)	11 (20.0)	
Vasculitis	4 (4.4)	1 (2.9)	3 (5.5)	
Papilitis	12 (13.3)	4 (11.4)	8 (14.5)	
Manifestaciones clínicas (%)				
Disminución agudeza visual	72 (80.0)	11	28	0.179
Escotomas/midesopsias	4 (4.4)	2	2	
Dolor ocular	5 (5.6)	3	2	
Hiperemia conjuntival	3 (3.3)	2	1	
Asintomático	6 (6.7)	2	4	
Ojo afectado (%)				
Ojo derecho	25 (27.8)	16 (45.7)	9 (16.4)	0.152
Ojo izquierdo	16 (17.8)	4 (11.4)	12 (21.8)	
Bilateral	49 (54.4)	15 (42.9)	34 (61.8)	
Título VDRL sérico (%)				
Positivo sin cuantificación	19 (21.1)	11 (31.4)	8 (14.5)	0.288
1:2 a <1:16	8 (8.9)	1 (2.9)	7 (12.7)	
≥1:16 a <1:64	19 (21.1)	5 (14.3)	14 (25.5)	
≥1:64 a <1:256	26 (28.9)	12 (34.3)	14 (25.5)	
≥1:256	18 (20.0)	6 (17.1)	12 (21.8)	

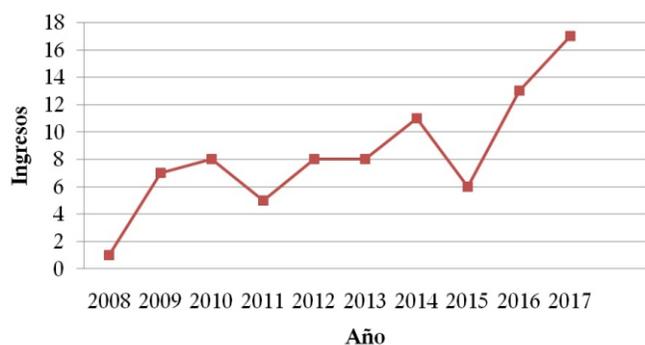


Figura 1. Tendencia anual de internamientos por sífilis ocular en el INER.

64 de los 90 pacientes (71%) contaron con punción lumbar. 31 de los 64 (49%) pacientes con punción lumbar tuvieron determinación negativa de VDRL y 33 (51%) pacientes tuvieron determinaciones cuantificables por lo que fueron considerados como neurosífilis. De los 33 pacientes con determinaciones cuantificables de VDRL, 14 tuvieron valores de VDRL 1:2, 6 de 1:4, 2 de 1:8, 5 de 1:16, 1 de 1:32, 4 de 1:64 y 1 de 1:512.

El diagnóstico de sífilis ocular se realizó con determinación de VDRL sérico corroborado con prueba de FTA-ABS sérica además de la presencia de hallazgos oftalmológicos documentados por un oftalmólogo experto. Los rangos en los títulos de VDRL séricos fueron $<1:8$ en 8 pacientes (8.8%), entre 1:16 y 1:128 en 45 pacientes (50%) y $>1:128$ en 18 pacientes (20%). 19 pacientes (21%) sólo contaron con determinación de VDRL positivo de forma cualitativa sin cuantificación de títulos. Los hallazgos citoquímicos del LCR en los pacientes con neurosífilis incluyeron pleocitosis, con celularidad promedio de 25 células (0-1000), el promedio de proteínas en LCR 44.34 (0-157) DE 35.3. Se midió la carga viral de VIH en el LCR de estos pacientes siendo el promedio de 56,587 copias/ml (intervalo de 470 a 125,758) con logaritmo de carga viral promedio 4.2 (DE 0.93). El promedio de días de estancia para los pacientes hospitalizados con diagnóstico de sífilis ocular fue de 16.12 (DE 3.2). Todos los pacientes recibieron penicilina G sódica cristalina 25 millones de UI en infusión para 24 h, mientras que la duración promedio del tratamiento con penicilina sódica cristalina fue de 12.6 días.

Discusión

La importancia de la sífilis ocular en pacientes con VIH ha quedado manifiesta durante la última década, cuando comenzaron a surgir nuevas publicaciones alertando sobre el incremento notable de casos de sífilis entre la población que vive con VIH.^{3,7,14} La sífilis ocular asociada a VIH es una entidad con características clínicas y evolución diferentes a las previamente descritos en la época previa al VIH, donde la afectación ocular solía ocurrir como manifestación de terciarismo sifilítico, sin embargo este panorama ha cambiado debido a que la historia natural de la sífilis se ve alterada en los coinfectados con VIH, en quienes la progresión a sífilis ocular y la afectación a sistema nervioso central puede ocurrir incluso desde las fases de sífilis primaria

y secundaria.⁸

La información sobre sífilis ocular en pacientes con VIH es aún escasa, en México nuestro trabajo representa la primera descripción detallada de una cohorte de pacientes con VIH y sífilis ocular atendidos en una clínica de referencia especializada en la ciudad de México. Resalta el hallazgo de que el número de casos hospitalizados con este diagnóstico se ha prácticamente duplicado durante los últimos 5 años.

Nuestros hallazgos son compatibles con la revisión sistemática de Tucker et al¹⁶ en cuanto a las características demográficas e inmunológicas de los pacientes afectados, coincidiendo en la sífilis ocular se presenta en individuos jóvenes, sexualmente activos y hasta en 2/3 partes se trataba de pacientes ya conocidos con diagnóstico de VIH,^{15,16} fenómeno que concuerda con las primeras observaciones en las clínicas de San Francisco, California hace más de una década, donde observaron que el resurgimiento de los casos de sífilis se ha originado principalmente en pacientes que ya conocen su diagnóstico. De igual forma nuestros resultados concuerdan con estudios que establecen que la mayor parte de los nuevos casos de sífilis se originan en pacientes que se encuentran en terapia antirretroviral y muchos de ellos en supresión virológica máxima evidenciando que los pacientes en terapia antirretroviral suelen incurrir en prácticas de mayor riesgo sexual, fenómeno explicado por la falsa creencia de considerarse protegidos al tener supresión virológica del VIH.

El hecho de que más de 50% de los pacientes tuvieron títulos altos de VDRL (1:128 ó más), sugiere que la mayoría de los pacientes se encontraban en las primeras etapas de la infección, concordante con la información que sugiere que la sífilis ocular en pacientes con VIH ocurre temporalmente cercana a las fases iniciales de la sífilis. Respecto al tipo de afectación ocular nuestra serie coincide con reportes previos que documentan que la panuveítis es el hallazgo patológico más frecuentemente encontrado en el estudio fundoscópico.^{18,19} La recuperación en la mayoría de los pacientes fue óptima, observándose que la recuperación se produce de forma rápida una vez iniciado el tratamiento con penicilina parenteral. Sólo una pequeña proporción de pacientes reportaron recuperación visual incompleta después del tratamiento.

Relevantemente describimos en nuestros resultados que una gran proporción de pacientes con sífilis ocular cursan simultáneamente con neurosífilis asintomática, evidenciada por la presencia de VDRL positivo en LCR. Al igual que varias descripciones previas,^{17,18,19,22} el análisis comparativo demostró que los pacientes que presentaban sífilis ocular y neurosífilis tenían menores conteos de linfocitos CD4 y mayores niveles de carga viral comparados con los que únicamente presentaron sífilis ocular, lo que nos indica que el riesgo de desarrollar neurosífilis asintomática está vinculada al estado inmunológico, siendo mayor el riesgo para pacientes más inmunosuprimidos.

Una fortaleza en nuestro estudio es que la mayor parte de los pacientes fueron sometidos a protocolos de diagnóstico y manejo similares, llevado a cabo por un grupo multidisciplinario de oftalmología, infectología y neurología, quienes sometieron a punción lumbar a todos los pacientes con conteo de linfocitos CD4 en sangre menores de 350

cel/mcl. De igual forma el tratamiento fue homogéneo para todos los pacientes a base de penicilina G sódica cristalina en 25 millones de UI en infusión para 24 h y con una duración apegada a las recomendaciones de manejo que sugieren tratamiento parenteral durante 10 a 14 días.

Conclusiones

Durante la última década hemos sido testigos del resurgimiento de casos de sífilis entre la población general y en particular en las personas viviendo con VIH, siendo las manifestaciones oculares uno de las principales motivos de atención que conllevan al diagnóstico y en ocasiones siendo el diagnóstico de sífilis ocular el evento primario que conlleva al diagnóstico posterior de VIH. Es indispensable que todo paciente con VIH en quien se establezca diagnóstico serológico de sífilis sea evaluado por un servicio de oftalmología dado que la sífilis ocular en este grupo de pacientes se presenta cada vez con mayor frecuencia y en etapas más tempranas. De igual forma recomendamos un alto índice de sospecha clínica y un umbral bajo de realización de punción lumbar, independientemente de la presencia de

síntomas neurológicos, ya que como hemos demostrado la neurosífilis asintomática alcanza una gran proporción en pacientes viviendo con VIH y requiere seguimiento especial a base de punciones lumbares subsiguientes hasta demostrar la negativización del VDRL en LCR.

El presente estudio encontró que la mayor parte de los pacientes con sífilis ocular y VIH no se encuentran en fases avanzadas de inmunosupresión y que los casos de sífilis ocular con neurosífilis asintomática tienden a ocurrir con conteos más bajos de linfocitos CD4. La naturaleza retrospectiva de nuestro estudio constituye una limitación que puede conllevar sesgos de selección y de información, sin embargo el número de pacientes incluidos representa una de nuestras fortalezas al reportar una de las mayores series de sífilis ocular y VIH. Dado que estamos ante el riesgo de alcanzar niveles epidémicos de sífilis entre la población viviendo con VIH, el conocimiento más detallado de estas presentaciones clínicas poco reconocidas de la sífilis ocular nos permitirá un mejor entendimiento de esta fascinante entidad.

Referencias bibliográficas

- World Health Organization. Guidelines for the management of sexually transmitted infections.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2015. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2016.
- Oliver SE, Cope AB, Rinsky JL, et al. Increases in Ocular Syphilis-North Carolina, 2014-2015. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 30;65(10):1676-1682.
- Vázquez-Campuzano R, Galnares-Olald JA, Blachman-Braun R, Berebichez-Fridman R. Doce años de experiencia en el diagnóstico de sífilis en México (periodo 2001-2012). *Gaceta Médica de México*. 2014;150 Suppl 1:5-10
- Herrera-Ortiz A, Uribe-Salas F, Olamendi-Portugal L, et al. Trend analysis of acquired syphilis in Mexico from 2003 to 2013. *Salud pública Méx* vol.57 no.4 Cuernavaca jul./ago. 2015.
- Davis JL. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 Nov;25(6):513-8.
- Biotti DI, Bidot S, Mahy S, et al. Ocular syphilis and HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2010 Jan;37(1):41-3.
- Chapel TA. The signs and symptoms of secondary syphilis. *Sex Transm Dis* 1980;7: 161-4.
- Hira SK, Patel JS, Bhat SG, et al. Clinical manifestations of secondary syphilis. *Int J Derm* 1987;26: 103-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men — four cities, United States, January 2002–June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:625-8.
- G. Pialoux, S. Vimont, A. Moulignier, et al. Effect of HIV infection on the course of syphilis. *AIDS Rev*, 10 (2008), pp. 85-92.
- Doris JP, Saha K, Jones NP, et al. Ocular syphilis: the new epidemic. *Eye* 2006;20:703.
- Fonollosa A, Giralt J, Pelegrin L, et al. Ocular syphilis back again: understanding recent increases in the incidence of ocular syphilitic disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:207.
- Li J, Tucker JD, Lobo A, et al. Ocular syphilis among HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2004;62:206-8.
- Balba GP, Kumar PN, James AN, et al. Ocular syphilis in HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 2006;119:448.
- Tucker JD, Li JZ, Robbins GK, et al. Ocular syphilis among HIV-infected patients: a systematic analysis of the literature. *Sex Transm Infect* 2011;87:4-8.
- Villanueva AV, Sahouri MJ, Ormerod LD, et al. Posterior uveitis in patients with positive serology for syphilis. *Clin Infect Dis* 2000;30:479
- Tran TH, Cassoux N, Bodaghi B, et al. Syphilitic uveitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:863-9.
- Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis* 2004;189:369
- Shalaby IA, Dunn JP, Semba RD, et al. Syphilitic uveitis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Ophthalmol* 1997;115:469e73.
- Ormerod LD, Puklin JE, Sobel JD. Syphilitic posterior uveitis: correlative findings and significance. *Clin Infect Dis* 2001;32:1661-73
- Thami GP, Kaur S, Gupta R, et al. Syphilitic panuveitis and asymptomatic neurosyphilis: a marker of HIV infection. *Int J STD AIDS* 2001;12:754-6.

Paquetes preventivos para evitar infecciones nosocomiales (IAAS)

Ochoa-Hein Eric, Galindo-Fraga Arturo

Autor para correspondencia

Arturo Galindo Fraga. Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Del. Tlalpan, Ciudad de México, México, 14080.

Contacto al correo electrónico: galindofraga@yahoo.com

Palabras clave: Infecciones asociadas a la atención de la salud, infección hospitalaria, infección nosocomial, paquetes preventivos, *Stenotrophomonas maltophilia*

Keywords: Cross-infection, healthcare associated infections, nosocomial infections, patient care bundles, *Stenotrophomonas maltophilia*



Paquetes preventivos para evitar infecciones nosocomiales (IAAS)

Ochoa-Hein E, Galindo-Fraga A.

Resumen

La prevención de infecciones nosocomiales (también llamadas infecciones asociadas a la atención de la salud o IAAS) es prioritaria a nivel mundial. La estrategia que mejor cumple con este objetivo es el uso de paquetes preventivos. Estos son cúmulos de intervenciones basadas en evidencia que se aplican en pacientes o poblaciones definidas y que en su conjunto llevan a mejores desenlaces que cuando se implementan cada una de las medidas de forma separada. Los 4 tipos de IAAS que son objeto de estos paquetes son: bacteriemia asociada a catéter intravascular central, neumonía asociada a ventilador, infección de vías urinarias asociada a sonda urinaria e infección de sitio quirúrgico. Debido al alza de casos de infección por *Clostridium difficile* nosocomial se ha propuesto un paquete preventivo, aunque aún con baja evidencia. Algunos autores han aportado ideas para nuevos paquetes que ayuden a reducir la resistencia a antibióticos y la diseminación de microorganismos resistentes. Pese a la utilidad generalmente aceptada de los paquetes preventivos de IAAS, se requiere investigación para generar mejor información en cuanto a efectividad y costo-efectividad de cada uno de ellos, así como para crear nuevos paquetes que ayuden a enfrentar problemas epidemiológicos intrahospitalarios de actualidad.

Palabras clave: Infecciones asociadas a la atención de la salud, infección hospitalaria, infección nosocomial, paquetes preventivos, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Preventive bundles for healthcare-associated infections prevention

Abstract

Prevention of healthcare-associated infections (HAIs) are a priority on a global level. The strategy that best accomplishes this goal is the use of patient care bundles. A bundle is defined as a set of evidence-based interventions for a defined patient segment/population and care setting that, when implemented together, result in significantly better outcomes than when implemented individually. The 4 most known patient care bundles are directed towards the prevention of central line-associated bloodstream infections, ventilator-associated pneumonia, catheter-associated urinary tract infections and surgical site infections. Due to an increasing incidence in hospitals, a patient care bundle for *Clostridium difficile* has been proposed recently, although evidence of its effectiveness is still low. Some authors have contributed ideas to create new bundles that attempt to reduce antibiotic resistance and dissemination of resistant microorganisms as well. Patient care bundles are generally accepted as being useful, but more research is needed to develop better information regarding their effectiveness and cost-effectiveness, as well as for the creation of new bundles that may help manage current epidemiologic challenges in hospitals.

Key words: Cross-infection, healthcare associated infections, nosocomial infections, patient care bundles, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

Autor para correspondencia

Arturo Galindo Fraga. Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Del. Tlalpan, Ciudad de México, México, 14080.

Contacto al correo electrónico: galindofraga@yahoo.com

Objetivos

1. Reconocer la importancia que tiene la prevención de las IAAS.
2. Enunciar los diferentes paquetes preventivos existentes y los elementos integrantes de cada uno de ellos.
3. Invitar a la investigación en materia de paquetes preventivos para resolver las brechas de la evidencia médica.
4. Exponer la utilidad de un paquete preventivo mediante el relato de la experiencia de un hospital público mexicano.

Introducción

El mundo se acerca peligrosamente a la era postantibiótica, en la cual los microorganismos serán resistentes a las opciones antimicrobianas disponibles, poniendo en riesgo de enfermedad grave y muerte a millones de personas, tanto en la comunidad como en los hospitales. Aunque intuitivo, el desarrollo de nuevos antibióticos ha sido lento y no se vislumbra un cambio a corto plazo, por lo que probablemente la mejor estrategia en el futuro para el control de infecciones por microorganismos altamente resistentes será su prevención y no su tratamiento. La prevención, además de los beneficios obvios en la salud de los individuos y de las sociedades, tendrá la ventaja adicional de ahorrar recursos, celosamente peleados por diferentes sectores de la sociedad.

Así, hoy en día ha cobrado particular importancia el uso de paquetes preventivos, que es una estrategia que lleva años de usarse en diferentes hospitales del mundo y cuyo fundamento radica en su capacidad de evitar infecciones nosocomiales (ahora llamadas infecciones asociadas a la atención de la salud o IAAS). Adicionalmente, dicha estrategia constituye una forma de cumplir con la misión global de preservar la seguridad de los pacientes dentro de las instalaciones sanitarias.

El presente artículo de revisión versará sobre los paquetes preventivos empleados en la práctica médica cotidiana actual e ilustrará un ejemplo práctico real de la aplicación de las mismas.

¿Qué son las IAAS y por qué interesa prevenirlas?

Las IAAS son infecciones que adquieren los pacientes en un hospital o en otra instalación de salud y son el evento adverso prevenible más frecuente que atenta peligrosamente contra su seguridad^{1,4}. Las IAAS se asocian con mayor estancia intrahospitalaria, discapacidad, muerte, resistencia a antibióticos y mayores costos tanto para pacientes como para los servicios de salud^{4,5}. La prevalencia combinada de IAAS para la población de todas las edades, calculada a partir de estudios multicéntricos mundiales, es de 7.6 episodios por 100 pacientes, y es mayor para países en vías de desarrollo que en países desarrollados⁶. Esta cifra podría incrementarse los próximos años debido a cambios en la población (por ejemplo, aumento del número de ancianos y de personas inmunosuprimidas), por el alza de prácticas médicas de riesgo

(por ejemplo, procedimientos invasivos), y por la creciente restricción aplicada sobre los recursos para el cuidado de la salud^{7,8}.

Paquetes preventivos: una estrategia para evitar la ocurrencia de IAAS

En 2001, por iniciativa del Instituto para la Mejora de la Asistencia Sanitaria de Estados Unidos (*Institute for Healthcare Improvement* o IHI por sus siglas en inglés), se desarrolló el concepto de paquetes preventivos (*bundles o patient care bundles*) en el contexto de una iniciativa para mejorar los cuidados de pacientes críticos, especialmente pacientes conectados a ventilador mecánico y pacientes con catéteres intravenosos centrales⁹. El enfoque inicial fue mejorar el cuidado integral del paciente mediante la prevención de daños y altos costos, y no solamente prevenir las IAAS. Desde entonces se acuñó la definición de paquete preventivo: un cúmulo de intervenciones basadas en evidencia que se aplican en pacientes o poblaciones definidas y que en su conjunto llevan a mejores desenlaces que cuando se implementan cada una de las medidas de forma separada⁹.

Los dos primeros paquetes preventivos que se desarrollaron fueron:

1) Paquete preventivo para pacientes conectados a ventilador:

- a. Cabecera de la cama a 30-45 grados.
- b. Evaluación diaria de posibilidad de extubación.
- c. Profilaxis contra úlceras pépticas.
- d. Profilaxis contra trombosis venosa profunda.

2) Paquete preventivo para pacientes con catéteres intravenosos centrales:

- a. Higiene de manos.
- b. Barrera máxima.
- c. Antiseptia con clorhexidina.
- d. Selección de sitio óptimo para inserción.
- e. Evaluación diaria para retiro oportuno de catéteres innecesarios.

Posteriormente se observó que dichos paquetes redujeron de forma importante las tasas de neumonía asociada a ventilador (NAV) y de bacteriemias asociadas con uso de catéteres intravenosos centrales, que curiosamente no eran los objetivos inicialmente propuestos⁹. Subsecuentemente se ajustaron estos paquetes preventivos con el objeto de prevenir dichas IAAS y se crearon otros nuevos (tales como el paquete preventivo de infecciones urinarias asociadas a uso de sonda y el de infecciones de sitio quirúrgico). Estos cuatro paquetes preventivos intentan evitar las IAAS más frecuentes y más costosas en términos biológicos y económicos. Hoy en día, el uso de paquetes preventivos se ha constituido como la estrategia con mejor evidencia para la prevención de IAAS.

Los paquetes preventivos: ¿cuáles son y de qué constan?

En las tablas suplementarias S1 a S5 se detallan las medidas que integran cada uno de los paquetes preventivos empleados en la actualidad: 1) paquete preventivo de bacteriemias asociadas a catéteres intravasculares centrales¹⁰, 2) paquete

preventivo de NAV¹¹, 3) paquete preventivo de infección de vías urinarias asociada a sonda urinaria¹², 4) paquete preventivo de infecciones de sitio quirúrgico¹³, y 5) paquete preventivo de infección por *Clostridium difficile* (ICD).¹⁴ Además de estas, hay otros paquetes preventivos que se han propuesto debido a su importancia epidemiológica: estrategias para la prescripción de antibióticos en hospitales¹⁵ y medidas para la contención de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos.¹⁶ Se remite al lector a las referencias respectivas para mayor información.

¿Qué evidencia hay respecto de la efectividad de los paquetes preventivos para evitar IAAS?

Una revisión sistemática y meta-análisis recientemente publicada evaluó la asociación de los paquetes preventivos en general con los desenlaces de los pacientes.¹⁷ Dicho estudio reveló que la calidad de la evidencia es de baja a muy baja debido a la inclusión de pocos estudios aleatorizados, pero al parecer los paquetes preventivos se asocian con menores desenlaces negativos. Los análisis por subgrupos específicos de paquetes preventivos no fueron reportados por los autores, pero en general existe una tendencia estadística para mejores desenlaces con el uso de paquetes preventivos de NAV y de bacteriemia asociada a catéteres intravasculares centrales, mas no así para los paquetes preventivos de infección de sitio quirúrgico y de infección de vías urinarias asociadas a sonda urinaria, en los cuales hubo efectos discordantes.

Ejemplo de la utilidad de los paquetes preventivos: rol de un paquete preventivo de neumonías asociadas a ventilador en la contención de un brote en una Unidad de Terapia Intensiva (UTI).¹⁸

A inicios del año 2014, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) modificó la estrategia de vigilancia epidemiológica, pasando de un modelo de vigilancia activa a uno de vigilancia al apego de paquetes preventivos de IAAS. En agosto de 2014 un brote de NAV causado por *Stenotrophomonas maltophilia* en la UTI fue identificado y ocho casos fueron registrados durante cinco

meses. El estudio de casos y controles que incluyó pacientes con NAV por *S. maltophilia* entre 2010 y 2014 (n=15) comparados con pacientes con NAV por otras etiologías (n=154) identificó varios factores de riesgo cínico no modificables, a excepción del uso de antibióticos previos. Paralelamente, un análisis del apego general al paquete preventivo de NAV reveló un descenso importante al mismo a partir de agosto de 2014 (25% comparado contra un apego del 90% antes de dicho mes), que coincidió con el brote; en particular, el apego al uso de clorhexidina bucal y a la movilización temprana del paciente fue menor del 50% (y en algunos meses subsecuentes tan bajo como 20%). Tras educar al personal de la UTI y elevar el apego general al paquete preventivo de NAV a niveles de 70% o más (incluido un apego mayor del 80% para el uso de clorhexidina bucal y movilización temprana) se logró erradicar el brote a partir de enero de 2015. No hubo evidencia epidemiológica de fuente común del microorganismo.

Conclusiones

Debido a los efectos deletéreos de las IAAS, la prevención es obligada. Los paquetes preventivos de IAAS responden a esta necesidad e incorporan estrategias que en su mayoría requieren de recursos considerados como mínimos para el funcionamiento habitual de un hospital. La prevención de IAAS a través de paquetes es sumamente flexible y permite la adaptación de los paquetes preventivos ya existentes o la creación de nuevos para ajustarlos a los problemas propios que cada hospital identifique a través de su programa de vigilancia epidemiológica. Pese a las experiencias positivas reportadas en la literatura hace falta mayor investigación mediante estudios bien diseñados, particularmente a través de estudios aleatorizados y con grupo control. El ejemplo ofrecido de la aplicación que tuvo un paquete preventivo de NAV en un hospital mexicano busca motivar a los demás hospitales nacionales para incorporar y perfeccionar los diferentes paquetes preventivos de IAAS en sus contextos particulares.

Referencias bibliográficas

- Clean care is safer care. The burden of health-care associated infection worldwide. Organización Mundial de la Salud, 2018. Disponible en: http://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/en/. Consultado el 28/03/2018.
- Healthcare-associated infections. Types of healthcare-associated infections. Centers for Disease Control and Prevention, 2014. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hai/infectiontypes.html>. Consultado el 28/03/2018.
- Bates DW, Larizgoitia I, Prasopa-Plaizier N, Jha AK. Global priorities for patient safety research. *BMJ* 2009;338:b1775.
- Burke JP. Infection control – a problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003;348:651-656.
- Alleganzi B, Bagheri Nejad S, et al. Burden of endemic health care-associated infection in developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;377:228-241.
- Clean care is safer care team. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. A systematic review of the literature. World Health Organization, 2011.
- Sydner ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:141-173.
- Dancer SJ. Infection control in the post-antibiotic era. *Healthcare Infection* 2013;18:51-60.
- Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW. Using care bundles to improve health care quality. IHI innovation series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement, 2012.
- Marschall J, Mermel LA, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:753-771.
- Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:915-936.
- Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:464-479.
- Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:605-627.
- Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:628-645.
- Cooke FJ, Holmes AH. The missing care bundle: antibiotic prescribing in hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:25-29.
- Munoz-Price LS, Quinn JP. Deconstructing the infection control bundles for the containment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:378-387.
- Lavallée JF, Gray TA, Dumville J, Russell W, Cullum N. The effects of care bundles on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Implement Sci* 2017;12:142.
- Ochoa-Hein E, Huertas-Jiménez MA, et al. Surveillance of VAP prevention bundle compliance as a tool for the rapid detection and control of an outbreak due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *Open Forum Infectious Diseases* 2015;2(Suppl 1):S447.

Material suplementario proporcionado por el autor.

Tabla S1. Paquete preventivo de bacteriemias asociadas a catéteres intravasculares centrales.

Tabla S2. Paquete preventivo de neumonía asociada a ventilador.

Tabla S3. Paquete preventivo de infección de vías urinarias asociada a sonda urinaria.

Tabla S4. Paquete preventivo de infecciones de sitio quirúrgico.

Tabla S5. Paquete preventivo de infección por *Clostridium difficile* (ICD)

Tabla S1. Paquete preventivo de bacteriemias asociadas a catéteres intravasculares centrales

Tipo de medida	Evidencia
Previo a la inserción:	
Indicación autorizada para colocación de catéter central	Baja
Educación del personal	Moderada
Baños secos con clorhexidina para pacientes mayores de 2 meses internados en una Unidad de Terapia Intensiva	Alta
Durante la inserción:	
Apego a prácticas de prevención de infecciones	Moderada
Higiene de manos previo a manipulación	Moderada
Evitar acceso femoral en pacientes obesos en procedimientos electivos	Alta
Kit de instalación de catéter en condiciones asépticas	Moderada
Guía ultrasonográfica para colocación de catéteres yugulares	Moderada
Barrera máxima	Moderada
Clorhexidina como antiséptico de elección	Alta
Después de la inserción:	
Razón enfermera:paciente de al menos 1:2 en la Unidad de Terapia Intensiva	Alta
Desinfección de puertos antes de manipulación	Moderada
Retiro de catéteres no esenciales	Moderada
Cambio de parche oclusivo transparente cada 5-7 días o antes en caso de desprendimiento, suciedad o humedad	Moderada
Limpieza de sitio de inserción con clorhexidina	Moderada
Cambio de parche de gasas cada 2 días o antes en caso de desprendimiento, suciedad o humedad	Moderada
Cambio de equipos intravenosos antes de 96 horas (no aplica para hemoderivados o lípidos)	Moderada
Uso de ungüento antimicrobiano (excepto mupirocina) en sitios de inserción de catéteres de hemodiálisis	Alta
Vigilancia de bacteriemias asociadas a catéteres intravasculares centrales	
Medidas especiales (previa consideración de costos y efectos adversos):	
Catéteres impregnados de antiséptico o antibiótico en adultos	Alta
Parches de clorhexidina en pacientes mayores de 2 meses	Alta

Tabla S1. Continuación

Protector de puerto o conexión impregnado de antiséptico	Alta
Sello de antibiótico	Alta
Medidas que deberán evitarse:	
Profilaxis antimicrobiana	Alta
Reemplazo rutinario de catéter	Alta

Tomado y modificado de: *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:753-771.

Tabla S2. Paquete preventivo de neumonía asociada a ventilador

Tipo de medida	Calidad de la evidencia
Medidas básicas:	
Ventilación no invasiva en población selecta	Alta
Evitar sedación en la medida de lo posible	Moderada
Interrupción diaria de sedación	Alta
Evaluación diaria de posibilidad de extubación	Alta
Pruebas de respiración espontánea sin sedación	Alta
Movilidad temprana	Moderada
Tubos endotraqueales con succión subglótica para duración de ventilación anticipada mayor de 48-72 horas	Moderada
Cambio de circuitos solamente ante suciedad visible o mal funcionamiento	Alta
Cabecera a 30-45 grados	Baja
Medidas especiales:	
Descontaminación oral o digestiva selectiva	Alta
Clorhexidina bucal	Moderada
Probióticos profilácticos	Moderada
Globos de poliuretano ultradelgado	Baja
Control automatizado de presión del globo	Baja
Instilación de solución salina previo a succión	Baja
Cepillado de dientes	Baja
Medidas generalmente no recomendadas:	
Tubos endotraqueales impregnados de plata	Moderada
Camas cinéticas	Moderada
Posición prona	Moderada
Profilaxis contra úlceras de estrés	Moderada
Traqueotomía temprana	Alta
Monitorización de residuo gástrico	Moderada
Nutrición parenteral temprana	Moderada
Sin recomendación:	
Succión endotraqueal cerrada	Moderada

Tomado y modificado de: *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:915-936

Tabla S3. Paquete preventivo de infección de vías urinarias asociada a sonda urinaria

Tipo de medida	Calidad de la evidencia
Guías escritas con indicaciones de uso de sonda urinaria, así como políticas de inserción y mantenimiento	Baja
Inserción solamente por personal capacitado	Baja
Kit de inserción con técnica aséptica	Baja
Documentación en expediente de datos relacionados con inserción, mantenimiento y retiro de sonda	Baja
Vigilancia de tasas de infecciones asociadas a sonda urinaria	Baja
Educación y entrenamiento	Baja
Durante la inserción:	
Verificar indicación de uso	Moderada
Considerar medidas alternativas a uso de sonda	Moderada
Higiene de manos	Baja
Técnica aséptica	Baja
Uso de material estéril (batas, guantes, antiséptico, gel)	Baja
Catéter del mínimo calibre necesario para evitar traumatismo uretral	Baja
Mantenimiento:	
Fijación adecuada	Baja
Sistema de drenaje cerrado continuo	Baja
Reemplazo de sonda y sistema colector ante brecha de técnica aséptica, desconexión o fuga	Baja
Colección de muestra de orina a través de puerto previamente desinfectado	Baja
Colección de muestra de orina a través de bolsa colectora mediante técnica aséptica	Baja
Bolsa por debajo del nivel de la vejiga, sin tocar el piso, y con sistema de drenaje sin acodamientos	Baja
Higiene rutinaria de meato uretral, sin uso de antisépticos	Baja
Medidas especiales:	
Programa institucional de retiro temprano de sondas urinarias	Moderada
Protocolo de manejo de retención aguda de orina postoperatoria	Moderada
Análisis y reporte de uso de sondas urinarias y eventos adversos asociados	Baja
Medidas no recomendadas:	
Uso rutinario de sondas impregnadas de antibiótico o antiséptico	Alta

Tabla S3. Continuación

Tamizaje de bacteriuria asintomática	Moderada
Tratamiento de bacteriuria asintomática, excepto antes de procedimientos invasivos	Alta
Irrigación vesical	Moderada
Uso rutinario de antibióticos profilácticos	Baja
Cambio rutinario de sondas urinarias	Baja

Tomado y modificado de: *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:464-479.

Tabla S4. Paquete preventivo de infecciones de sitio quirúrgico

Tipo de medida	Calidad de la evidencia
Control de niveles séricos de glucosa en pacientes diabéticos y no diabéticos	Alta
Ajuste de dosis de antibiótico profiláctico en pacientes obesos mórbidos	Alta
Cese de consumo de tabaco los 30 días previos a la intervención quirúrgica	Alta
Antisepsia de la piel con productos a base de alcohol	Alta
Uso de profilaxis antimicrobiana de acuerdo con guías dentro de una hora previa al acto quirúrgico	Alta
Mantener la duración de la intervención quirúrgica al mínimo posible, sin sacrificio de la técnica quirúrgica y la práctica aséptica	Alta
En caso de requerirse la remoción de vello, usar tijeras (no rastrillo) para preparación antes de llegar al quirófano	Moderada
Identificar y tratar infecciones a distancia antes de cirugía electiva. No deben tratarse de forma rutinaria la colonización o contaminación bacterianas	Moderada
Higiene de manos preoperatoria con agente antiséptico durante 2-5 minutos	Moderada
Reducción del sangrado y del uso de hemoderivados al mínimo posible	Moderada
Duración máxima de 24 horas de la profilaxis antimicrobiana	Moderada
Esterilización de instrumental quirúrgico de acuerdo con guías	Moderada
Evitar el uso de medicamentos inmunosupresores de ser posible	Baja
Técnica operatoria que reduzca la manipulación de tejidos y espacio muerto	Baja
Uso de práctica estándar de asepsia en el quirófano	Baja
Ventilación dentro del quirófano de acuerdo a lo estipulado en guías	Baja
Minimización del movimiento dentro del quirófano	Baja
Desinfección del ambiente y del equipo quirúrgico de acuerdo con guías	Baja

Tomado y modificado de: *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:605-627.

Tabla S5. Paquete preventivo de infección por *Clostridium difficile* (ICD)

Tipo de medida	Tipo de recomendación
Uso apropiado de antibióticos*	Básica
Uso de precauciones de contacto para pacientes con ICD; uso de cuarto individual de ser posible	Básica
Limpieza y desinfección del equipo médico y superficies ambientales	Básica
Notificación inmediata de nuevos casos detectados por laboratorio	Básica
Vigilancia, análisis y reporte de casos de ICD	Básica
Educación a personal de salud, equipo de limpieza y administradores	Básica
Educación de pacientes y sus familiares	Básica
Medición de apego a higiene de manos y precauciones de contacto	Básica
Inicio de un programa de uso apropiado de antibióticos (<i>stewardship</i>)*	Especializada
Intensificación de apego a higiene de manos y precauciones de contacto	Especializada
En situaciones de brote o hiperendemicidad, la higiene de manos con jabón y agua es preferible al uso de productos a base de alcohol	Especializada
Uso empírico de precauciones de contacto a todo paciente con diarrea, en espera de resultados de laboratorio	Especializada
Uso de precauciones de contacto hasta el egreso del paciente con ICD, incluso tras volverse asintomático	Especializada
Verificación de prácticas de limpieza ambiental	Especializada
Uso de hipoclorito de sodio u otro agente esporicida para desinfección ambiental	Especializada
Prueba de laboratorio a pacientes sin signos ni síntomas de ICD*	No recomendada
Prueba de erradicación de ICD después de tratamiento apropiado	No recomendada
Tratamiento antimicrobiano profiláctico para evitar ICD	No recomendada

*Medidas con calidad de evidencia moderada. El resto de medidas tiene calidad de evidencia baja. Tomado y modificado de: Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35:628-645.

Homeostasis intestinal: colaboración del sistema inmune con la microbiota

Ruiz-Briseño Mariana del Rocío, Sánchez-Reyes Karina, Alvarez-Zavala Monserrat, González-Hernández Luz Alicia, Ramos-Solano Moisés, Andrade-Villanueva Jaime F.

Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano. Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco
Contacto al correo electrónico: biolog.moises@gmail.com

Palabras clave: GALT, homeostasis, intestino, microbiota, sistema inmune.

Keywords: GALT, gut, homeostasis, immune system, microbiota.



Homeostasis intestinal: colaboración del sistema inmune con la microbiota

Ruiz-Briseño Mariana del Rocio^{a,b}, Sánchez-Reyes Karina^a, Alvarez-Zavala Monserrat^a, González-Hernández Luz Alicia^a, Ramos-Solano Moisés^a, Andrade-Villanueva Jaime F^a.

Resumen

Los tejidos asociados a mucosas poseen una inmunidad muy particular ya que constantemente se encuentran en contacto con microorganismos y antígenos derivados de la dieta, por los cuales se inicia una respuesta inmune; sin embargo, esta respuesta es controlada por el sistema inmune en conjunto con el epitelio intestinal, logrando así la tolerancia inmunológica. Para establecer la homeostasis intestinal, también se requiere de la participación de la microbiota, la cual ayuda a mantener la integridad de epitelio intestinal y una adecuada respuesta inmune intestinal en contra de algún patógeno.

Palabras clave: *GALT, homeostasis, intestino, microbiota, sistema inmune.*

Intestinal homeostasis: immune system and microbiota collaboration

Abstract

The mucosal tissue possesses a very particular immunity, since it is constantly in contact with microorganisms and antigens derived from diet, by which is initiated an immune response; however, this response is controlled by the immune system altogether with the gut epithelium, thus achieving immunological tolerance. To establish the intestinal homeostasis the microbiota participation it's also required, which helps to maintain the gut epithelium integrity and an adequate intestinal immune response against pathogens.

Key words: *GALT, gut, homeostasis, immune system, microbiota.*

a. Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

b. Doctorado en Ciencias en Biología Molecular en Medicina (DCBMM), Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano. Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco
Contacto al correo electrónico:
biolog.moises@gmail.com

Introducción

Las mucosas se encuentran constantemente expuestas a diversos antígenos, algunos de estos derivados de la dieta, de la microbiota y a múltiples agentes patógenos bacterianos, virales, micóticos, entre otros¹. Se sabe que la mayoría de los linfocitos del sistema inmune están concentrados en los tejidos asociados a mucosas, los cuales, junto con las células del epitelio intestinal, se encargan de la defensa en contra de antígenos por diferentes mecanismos. La inmunidad de mucosas es muy característica, ya que además de desencadenar la respuesta inmunológica también la suprime, con el fin de establecer una tolerancia inmunológica mediante interacciones con las células epiteliales y la microbiota^{1,2}.

El tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) puede dividirse en sitios inductores formados por folículos o agregados linfoides y los efectores son la lámina propia y el lumen. El MALT se clasifica de acuerdo con el órgano donde se encuentra: intestino (GALT), nasofaringe (NALT), bronquios (BALT), conjuntiva (CALT), piel (SALT), vulvo-vaginal (VALT), y existen otros menos caracterizados; el tejido linfoide asociado a mucosas más estudiado es el GALT^{3,4}.

El intestino alberga la mayoría de las células linfoides (cerca del 80%) del cuerpo humano y produce la mayor cantidad de anticuerpos que cualquier otro órgano. Como se mencionó anteriormente, para la adecuada defensa de la mucosa intestinal se requiere, además de las células del sistema inmune, la barrera epitelial que se renueva de manera continua dando lugar a cuatro linajes celulares diferentes que migran a diferentes sitios. Los enterocitos, células Goblet migran a la punta de las criptas intestinales, mientras que las células de Paneth se alojan en la base⁵. Se detallan a continuación, los elementos más importantes que participan en la homeostasis intestinal.

Epitelio intestinal

Uno de los principales componentes de la barrera epitelial intestinal son los enterocitos, estas células se encargan de la absorción de nutrientes y la secreción de electrolitos mediante mecanismos de secreción trans y paracelulares, los cuales son controlados finamente por bombas en la membrana, canales de iones y uniones estrechas para ajustar la permeabilidad intestinal⁶. Las uniones estrechas entre los polos apicales de los enterocitos están formadas por diversas proteínas transmembranales (claudinas, ocludinas y moléculas asociadas a las uniones) que se conectan con el citoesqueleto para dejar pasar solo a moléculas menores de 500 Daltones; la permeabilidad de estas uniones entre los enterocitos difiere a lo largo del intestino, siendo más permeables en el intestino grueso. Además, también son susceptibles al ambiente inmunológico, siendo más débiles a altos niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 13 (IL-13) o a bajos niveles de IL-10⁷.

El lumen intestinal se encuentra protegido de la deshidratación y de los daños mecánicos por una capa de moco. Esta capa de moco impide el paso de diversos patógenos, pero a su vez, es permeable a moléculas de bajo

peso molecular para permitir la absorción de nutrientes. El moco se compone principalmente por glucoproteínas de alto peso molecular llamadas mucinas, las cuales son secretadas por las células Goblet; además, contiene agua, iones, IgA y péptidos antimicrobianos. La secreción de mucina puede ser por dos vías: secreción basal, la cual es mediante gránulos secretores, dependientes del movimiento del citoesqueleto y la secreción regulada la cual es en respuesta a un estímulo externo que, a través de mensajeros secundarios (Ca²⁺, cAMP y diacilglicerol) activan la proteína cinasa C para estimular la secreción de mucina. Así también, las células Goblet en presencia de citocinas del perfil Th2 como IL-4 e IL-13, producen el factor trébol intestinal (ITF) el cual interactúa con la mucina para aumentar la viscosidad del moco^{7,8}.

La fuente primordial de péptidos antimicrobianos en el intestino son las células de Paneth, las cuales se encuentran en el intestino delgado. La producción de estos péptidos antimicrobianos se lleva a cabo en el ribosoma y su secreción es dependiente de estímulos externos como agonistas colinérgicos, bacterias y sus productos como lipopolisacárido y el ácido lipoteicoico; sin embargo, no responden a antígenos fúngicos o parasitarios. Las células de Paneth sintetizan diversos péptidos antimicrobianos como defensinas, lisozima C, fosfolipasas, lectinas tipo C y ribonucleasas relacionadas a la defensa del hospedero; siendo las α -defensinas las más abundantes en el intestino⁹.

Tejido linfoide asociado a intestino (GALT)

Como se mencionó anteriormente, el GALT puede dividirse en sitios inductores u organizados en donde se genera la respuesta inmune, y los sitios efectores o difusos⁴.

El GALT inductor está formado por agregados linfáticos que se encuentran de manera organizado, estos agregados son las placas de Peyer y los nódulos linfáticos mesentéricos (MLN)⁵.

Las placas de Peyer son agregados linfoides que se encuentran en la submucosa, contienen grandes regiones de linfocitos B y zonas de linfocitos T, donde se encuentran diversas poblaciones de estas células que pueden migrar a los sitios efectores, un área subepitelial donde se encuentran las células presentadoras de antígeno (APC) y sobre estas una capa de células epiteliales asociadas al folículo y células de micropliegue (M)⁴.

De manera más detallada, el centro germinal del folículo está formado por células B *naïve* conectado a células dendríticas (DC) foliculares, estas DC son diferentes a las DC que presentan antígenos a los linfocitos T; cada folículo está rodeado de zonas parafoliculares ricas en células T donde se encuentra una alta concentración de vénulas endoteliales altas que permiten la migración y recirculación linfoide. Una característica de las placas de Peyer es que el antígeno se capta del lumen por medio del epitelio intestinal; además, es el sitio inductivo de IgA más importante^{5,10}. En las placas de Peyer, la mayoría de las células B se encuentran activadas, expresando deaminasa de citidina inducida por activación (AID), esta enzima es necesaria para recombinación del cambio de la clase (CSR) y la hipermutación somática (SHM), el cual

cambia la producción de IgM a IgA diferenciando las células B a células plasmáticas, para que posteriormente migren a la lámina propia¹⁰.

Las células epiteliales asociadas al folículo son distintas de las que comprenden el epitelio intestinal, ya que tienen menor cantidad de enzimas, son menos pronunciadas sus vellosidades y carecen del receptor epitelial polimérico IgA. Las células M son enterocitos con bordes de cepillo poco desarrollados y una ligera capa superior de glucocálix, que se especializan en el transporte de microorganismos, además de macro y micronutrientes del lumen intestinal a la región subepitelial para proporcionar el acceso de los antígenos a las células inmunes^{2,5,11}.

Los nódulos linfáticos mesentéricos tienen un desarrollo diferente a las placas de Peyer y a otros nódulos linfáticos; Para que haya una acumulación de linfocitos en los MLN se requieren de moléculas de adhesión necesarias para la migración de estas células entre tejidos periféricos y mucosas, específicamente de L-selectina y $\alpha 4\beta 7$ integrina; por ello, se considera que los MLN son el cruce entre las vías de recirculación periférica y mucosa⁵.

Los sitios efectores o difusos son tejidos linfoides asociados a mucosas menos organizados, los cuales se encuentran asociados al epitelio intestinal y la lámina propia que contiene células mononucleares y linfocitos intraepiteliales⁵.

La lámina propia es una capa de tejido conectivo que se encuentra entre el epitelio y la capa muscular de la mucosa; está constituida por un infiltrado de células mieloides y linfoides, principalmente por linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, DC, neutrófilos y otros granulocitos, así como mastocitos. Cerca del 40% de las células mononucleares de la lámina propia del intestino son células plasmáticas productoras de IgA y del 15 al 45% son células B⁵.

Los macrófagos y las DC captan los antígenos del lumen a través del epitelio para posteriormente presentarlos a las células T CD4+; además, los macrófagos producen citocinas antiinflamatorias como IL-10, teniendo así un papel muy importante en la regulación de la tolerancia y el desarrollo de linfocitos T reguladores (Treg)⁵.

Los linfocitos T que se encuentran en la lámina propia son principalmente CD4+ y la mayoría expresan el receptor de células T compuesto por cadenas α y β ; cerca del 10% de estas células son CD25+ y la mayoría son de memoria ya que expresan CD45RO. Los linfocitos T CD4+ en el intestino tienen un papel clave en la regulación inmune local, estas células producen una gran cantidad de citocinas como interferón γ (IFN- γ), IL-4 e IL-10; así también, los linfocitos T CD8+ residentes de la lámina propia tienen una alta actividad citolítica y a su vez, se encuentran las subpoblaciones de células Treg que mantienen la tolerancia inmunológica a los diversos antígenos. Además de las potentes acciones efectoras de las diferentes poblaciones de linfocitos T, promueven junto con las DC y las células epiteliales por medio de la producción de citocinas como TGF- β , IL-6 e IL-10, esta última producida por las DC, la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas productoras de IgA^{5,10}.

Alternativamente, los linfocitos B pueden activarse y diferenciarse en ausencia de linfocitos T, a través de la

interacción con las DCs por los receptores tipo Toll (TLRs). Esto sucede principalmente en folículos linfoides aislados donde, las células dendríticas intestinales (ϕ -DC) activadas por la microbiota expresan el factor de necrosis tumoral (TNF- α), óxido nítrico sintasa (iNOS), el factor activador de linfocitos B de la familia de TNF (BAFF) y el ligando inductor de proliferación (APRIL); estos factores actúan como potenciadores del cambio de IgM a IgA. Posteriormente estas células se diferencian en células plasmáticas productoras de IgA en la lámina propia¹⁰.

Las células plasmáticas residentes de la lámina propia secretan IgA dimérica, la cual transita a través del epitelio intestinal para defender al hospedero de la microbiota patógena; esta protección puede ser limitando la asociación de las bacterias al epitelio intestinal y previniendo la penetración de los microorganismos al tejido. La producción local controlada de IgA crea un bucle de retroalimentación simple donde las DC y las células epiteliales regulan la producción a niveles suficientes de IgA para bloquear la invasión¹⁰.

Microbiota intestinal

La microbiota intestinal es una barrera de defensa natural que tiene diversas funciones protectoras, estructurales y metabólicas. La microbiota protege al huésped al desplazar a microorganismos patógenos mediante la competición de nutrientes y de receptores, además estimulan la producción de péptidos antimicrobianos; de manera estructural fortifican la barrera humoral contra patógenos al inducir la producción de IgA secretora por parte de los linfocitos B, ayudan a mantener las uniones de las células epiteliales intestinales y al desarrollo del sistema inmune. En cuanto a sus funciones metabólicas, apoya en el control de la diferenciación y proliferación de las células epiteliales intestinales, metaboliza ciertos compuestos carcinogénicos provenientes de la dieta, sintetiza vitaminas (biotina, folato), se encarga de fermentar residuos no digeribles de la dieta y del moco endógeno derivado del epitelio, ayuda en la absorción de ciertos iones y en la recuperación de energía, es decir de moléculas de ATP¹².

De acuerdo con diversos estudios, la composición de la microbiota bacteriana es principalmente de dos filum: Firmicutes y Bacteroidetes; el siguiente filum más abundante es Actinobacteria, Proteobacteria; dentro de estos filum, los géneros anaeróbicos más abundantes son Bifidobacterium, Clostridium, Bacteroides, Lactobacillus Eubacterium, en cuanto a los géneros aeróbicos son: *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Klebsiella*. De la microbiota fúngica, los filum Ascomycota, Basidiomycota, Chytridiomycota, Zygomycota y del filum Deuteromycota el género *Candida* spp. Este consenso proviene del análisis de miles de muestras de heces utilizando bibliotecas de genes bacterianos 16S rRNA y fúngicos ITS, generados de diversas plataformas de secuenciación^{13,14,15}. La distribución de la microbiota depende de las variaciones fisiológicas a lo largo del intestino delgado y el colon, incluyendo el gradiente químico y de nutrientes, así como la actividad del sistema inmune^{16,17}.

La homeostasis en la mucosa intestinal se mantiene por un balance entre células con potencial proinflamatorio, como las

Th1 que producen interferón- γ , Th17 que producen IL-17A, IL-17F e IL-22, y aquellas antiinflamatorias como las Tregs que se caracterizan por expresar el factor transcripcional Foxp3. Los linfocitos Th17 tienen un gran papel en la homeostasis epitelial y en la defensa del hospedero contra diversos patógenos extracelulares, como *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las interleucinas 17 y 22 estimulan la producción de péptidos antimicrobianos por el epitelio y así mantener la barrera. Esto también induce el reclutamiento de neutrófilos, los cuales eliminan a las bacterias que se translocan a través del epitelio^{18,19}.

Se ha observado que también los metabolitos microbianos como son los ácidos grasos de cadena corta (SCFA, *short chain fatty acids*) están involucrados en la regulación de la respuesta inmune, los cuales son capaces de perfilar y estimular a los linfocitos T CD4+ a un perfil tipo Th2, aumentando la presencia de inmunoglobulinas tipo IgA e IgG, teniendo un efecto sobre la promoción de un ambiente antiinflamatorio y más ligado hacia una respuesta de tipo humoral. Aunado a lo anterior, se ha reportado que los microorganismos comensales en el intestino parecen ser esenciales en para iniciar la diferenciación de células Th17, en específico las bacterias segmentadas filamentosas; por ejemplo el butirato es un producto de la fermentación microbiana y se cree que puede inducir la diferenciación de Tregs en la lámina propia del colon^{18,20}.

El epitelio intestinal ayuda a proteger la parte interna del

intestino de antígenos derivados de la dieta, así como de los microorganismos que residen en el lumen; sin embargo, para mantener una adecuada integridad del epitelio, se requiere la presencia de la microbiota. Las bacterias inducen un aumento en la expresión del receptor epitelial polimérico de inmunoglobulinas (pIgR), el cual promueve la translocación de la IgA secretoria (sIgA) de la lámina propia al lumen intestinal⁶.

Conclusión

En el mantenimiento de la homeostasis intestinal existe una compleja interacción entre el epitelio intestinal, las células y mediadores solubles del sistema inmune innato y adaptativo y la microbiota intestinal. Debido a que la mucosa intestinal se encuentra en constante contacto con diversos antígenos, se requiere de una fina respuesta por parte del sistema inmune y del epitelio intestinal; sin embargo, esta respuesta se debe modular de manera que se logre inducir una tolerancia a ciertos antígenos, entre ellos los microorganismos comensales. Por ello, la inmunidad de mucosas es de gran importancia ya que pueden estar influenciando de manera directa o indirecta a la salud o a la patogenia de alguna enfermedad.

Referencias bibliográficas

- Mayer L. Mucosal Immunity. *Pediatrics* 2003, 111, 1595-1600.
- Cesta, M. F. Normal Structure, Function, and Histology of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Toxicol. Pathol.* 2006, 34, 599-608.
- Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R et al. Terminology: Nomenclature of Mucosa Associated Lymphoid Tissue. *Mucosal Immunol.* 2008, 1, 31-37.
- McGhee J, Fujihashi K. Inside the Mucosal Immune System. *PLoS Biol.* 2012, 10, e1001397.
- Castro-Sanchez P, Martin-Villa JM. Gut Immune System and Oral Tolerance. *Br. J. Nutr.* 2013, 109 Suppl 2, S3-11.
- Miron N, Cristea V. Enterocytes: Active Cells in Tolerance to Food and Microbial Antigens in the Gut. *Clin. Exp. Immunol.* 2012, 167, 405-412.
- Johansson ME, Hansson GC. Immunological Aspects of Intestinal Mucus and Mucins. *Nat. Rev. Immunol.* 2016, 16, 639-649.
- Kim JJ, Khan WI. Goblet Cells and Mucins: Role in Innate Defense in Enteric Infections. *Pathogens.* 2013, 2, 55-70.
- Bevins CL, Salzman NH. Paneth Cells, Antimicrobial Peptides and Maintenance of Intestinal Homeostasis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011, 9, 356-368.
- Lykke NY, Bemark M. The Regulation of Gut Mucosal IgA B-Cell Responses: Recent Developments. *Mucosal Immunol.* 2017, 10, 1361-1374.
- Lo DD. Vigilance or Subversion? Constitutive and Inducible M Cells in Mucosal Tissues. *Trends Immunol.* 2018, 39, 185-195.
- O'Hara AM, Shanahan F. The Gut Flora As a Forgotten Organ. *EMBO Rep.* 2006, 7, 688-693.
- Huffnagle GB, Noverr MC. The Emerging World of the Fungal Microbiome. *Trends Microbiol.* 2013, 21, 334-341.
- Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C et al. The Composition of the Gut Microbiota Throughout Life, With an Emphasis on Early Life. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015, 26, 26050.
- Limon JJ, Skalski JH, Underhill DM. Commensal Fungi in Health and Disease. *Cell Host. Microbe* 2017, 22, 156-165.
- Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut Biogeography of the Bacterial Microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016, 14, 20-32.
- Tropini C, Earle KA, Huang KC et al. The Gut Microbiome: Connecting Spatial Organization to Function. *Cell Host. Microbe* 2017, 21, 433-442.
- Arnolds KL, Lozupone CA. Striking a Balance With Help From Our Little Friends-How the Gut Microbiota Contributes to Immune Homeostasis. *Yale J. Biol. Med.* 2016, 89, 389-395.
- Weaver CT, Hatton RD. Interplay Between the TH17 and TReg Cell Lineages: a (Co-) Evolutionary Perspective. *Nat. Rev. Immunol.* 2009, 9, 883-889.
- Okumura R, Takeda K. Roles of Intestinal Epithelial Cells in the Maintenance of Gut Homeostasis. *Exp. Mol. Med.* 2017, 49, e338.

Obesidad e infecciones

Preciado-Ortiz María Elizabeth, Sánchez-Reyes Karina, Álvarez-Zavala Monserrat, González-Hernández Luz Alicia, Ramos-Solano Moisés, Andrade-Villanueva Jaime.

Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano, Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. 3336189410, 3336683000.

Contacto al correo electrónico: biolog.moises@gmail.com

Palabras clave: adipocinas, infección, inmunodeficiencia, obesidad, respuesta inmune.

Keywords: adipokines, infection, immune response, immunodeficiency, obesity.



Obesidad e infecciones

Preciado-Ortiz ME^{a,b}, Sánchez-Reyes K^a, Álvarez-Zavala M^a, González-Hernández LA^a, Ramos-Solano M^a, Andrade-Villanueva J^o

Resumen

La obesidad es un problema de salud pública. La interacción que existe entre la obesidad y el desarrollo de numerosas enfermedades crónicas está establecida, pero, su relación con el desarrollo de enfermedades infecciosas no es del todo clara. Existe una estrecha asociación entre moléculas producidas por los adipocitos (es decir, adipocinas), con la regulación metabólica y la respuesta inmune, sin embargo, esta interacción se ve alterada en la obesidad, lo que induce un desbalance metabólico y un estado de inmunodeficiencia. La obesidad se ha asociado con una mayor susceptibilidad y severidad a infecciones, en especial infecciones del tracto respiratorio, infecciones cutáneas y post quirúrgicas, las cuales pueden prolongar la estancia hospitalaria e incrementar el riesgo de mortalidad. Mas, un mayor número de estudios son necesarios para comprender los mecanismos que favorecen esta relación.

Palabras clave: *Adipocinas, infección, inmunodeficiencia, obesidad, sistema inmune.*

Obesity and infections

Abstract

Obesity is a public health problem. The interaction between obesity and the development of several chronic diseases is well established; however, its relation with the development of infectious diseases is not entirely clear. There is a close association between molecules produced by adipocytes (i.e. adipokines), with metabolic regulation and the immune response, nevertheless, this interaction is altered in obesity, inducing a metabolic imbalance and an immunocompromised state. Obesity has been associated with an increment in susceptibility and severity of infections, especially those of respiratory tract, skin and post-surgical infections, these infections increase the hospital stay and the risk of death in obese individuals. Nonetheless, more studies are necessary to understand the mechanisms that induce this relationship.

Key words: *Adipokines, infection, immune system, immunodeficiency, obesity.*

a. Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

b. Licenciatura en Nutrición, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano, Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. 3336189410, 3336683000.

Contacto al correo electrónico: biolog.moises@gmail.com

Introducción

La obesidad se ha convertido en un grave problema de salud pública a nivel mundial. De acuerdo con la OMS, la obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, y puede ser medida a través del índice de masa corporal (IMC). Cuando un individuo presenta un IMC mayor a 30 kg/m² se clasifica en obesidad tipo I, cuando es igual o superior a 35 kg/m² en obesidad tipo II, y valores superiores a 40 kg/m² es considerada obesidad mórbida. A nivel mundial, más de 2,500 millones de adultos presentan problemas de exceso de peso de los cuales, aproximadamente 650 millones son obesos.¹

La asociación que existe entre la obesidad y el desarrollo de numerosas enfermedades crónicas está bien establecida, comprometiendo la calidad de vida y el incremento en la mortalidad. Sin embargo, la relación entre obesidad y el desarrollo de infecciones no está del todo clara, por lo que ha tomado importancia en las últimas décadas.

La funcionalidad del sistema inmune está directamente relacionada con el consumo energético, con las reservas corporales del individuo y por ende, con el estado nutricional.² Los sujetos con obesidad presentan alteraciones en su metabolismo y en la efectividad de los mecanismos de defensa que pueden contribuir a una mayor susceptibilidad o severidad de las infecciones.^{3,4}

En esta revisión se presentan algunos posibles mecanismos que pueden estar involucrados en el aumento de la susceptibilidad a infecciones en personas con obesidad y las infecciones más frecuentes en esta población.

Mecanismos que predisponen al paciente con obesidad a desarrollar infecciones

La obesidad tiene una etiología multifactorial y se caracteriza por incremento del tejido adiposo blanco. El tejido adiposo se compone principalmente de adipocitos, seguido de otras células como pre-adipocitos, macrófagos, células endoteliales y leucocitos.^{3,5,6} Además de ser un reservorio energético, el tejido adiposo es considerado un órgano endócrino, puesto que, desarrolla un papel importante en la regulación metabólica sistémica, la inflamación y respuesta inmune, esto a través de la producción de diversos factores, entre ellos las adipocinas (principalmente leptina y adiponectina), así como citocinas y quimiocinas.^{5,7} En un estado de obesidad, la producción de estas moléculas se ve alterada, afectando la respuesta inmune innata y adaptativa, además de diversas rutas metabólicas (Tabla 1).

Relación entre la leptina y la respuesta inmune en la obesidad

Existe una compleja interacción entre las células inmunes y las adipocinas. La leptina, que es la más estudiada en esta relación, desarrolla un papel importante en la respuesta inmune. Participa en la activación de neutrófilos, en la proliferación de células T, producción de citocinas, regulación

de la activación de monocitos y su diferenciación a macrófagos; por lo que su deficiencia está relacionada a una respuesta de defensa ineficiente y aumento a la susceptibilidad de infecciones y mortalidad.⁶

En individuos obesos, el aumento en el tejido adiposo se relaciona de forma directa con incremento de la producción de leptina, por lo que se esperaría una respuesta inmune más efectiva.⁷ Sin embargo, la elevación crónica de los niveles de leptina induce un estado de resistencia, disminuyendo sus acciones fisiológicas, lo que podría estar relacionado con un estado de inmunodeficiencia e inflamación crónica.³

Aunque se ha caracterizado a la leptina con capacidad protectora contra infecciones, también participa en la fase aguda de enfermedades infecciosas, promueve una adecuada respuesta inmune. Sus niveles séricos se ven aumentados en esta etapa, sin embargo, en modelos animales no se ha observado este cambio en ningún punto de la infección.^{3,8}

Alteración de poblaciones inmunes y su metabolismo celular en obesidad

Además de la leptina, existen otros factores que podrían verse involucrados en las alteraciones de la respuesta inmune relacionadas a obesidad y que podrían favorecer el desarrollo de enfermedades infecciosas.

Sujetos con obesidad presentan alteración en los niveles de linfocitos totales circulantes, así como en las diferentes poblaciones, en especial disminución de las células T CD8+ y células natural killer (NK) e incremento de las células T CD4+.⁹ Algunas de las explicaciones a este fenómeno, es que en la obesidad los linfocitos presentan una capacidad disminuida de responder a estímulos de mitogénesis,¹⁰ y ha sido relacionada con el aumento de citocinas proinflamatorias.³

Por otra parte, las alteraciones metabólicas en obesidad promueven cambios en el metabolismo celular para la obtención de energía, lo cual está relacionado con la diferenciación de linfocitos a células de memoria o efectoras, además de su proliferación y efectividad. En un linfocito efector, la glucólisis aeróbica, por las vías de mTOR y PI3K, es el la ruta metabólica predominante; mientras que, en células de memoria, la ruta metabólica favorecida es la oxidación de ácidos grasos a partir de AMPK y TRAF-6.¹¹ En la obesidad, las alteraciones en la señalización de insulina se han relacionado con una hiperactivación de la vía mTOR en células inmunes, y ésta, con incremento en la producción de células efectoras, viéndose comprometida la producción de linfocitos de memoria y con ello, la respuesta inmunológica.³ Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer las alteraciones metabólicas de células T en la obesidad y como afecta la respuesta inmune.

Enfermedades infecciosas en personas con obesidad

La disminución en la respuesta frente antígenos, a la estimulación mitogénica en células T, el desbalance en la producción de citocinas, así como reducción de la función de macrófagos y células NK son mecanismos relacionados con

aumento en la susceptibilidad a infecciones virales y bacterianas en pacientes con obesidad.²

Pacientes obesos hospitalizados son más susceptibles a desarrollar infecciones secundarias y complicaciones como sepsis, bacteremias, neumonía, e infecciones relacionadas a catéteres, factores que pueden prolongar su estancia hospitalaria e incrementar el riesgo de muerte.^{3,7,12}

Infecciones respiratorias

Alteraciones en la mecánica pulmonar suelen ser comunes en la obesidad por el aumento de la presión por el exceso de tejido adiposo en vías respiratorias y en músculos respiratorios, alterando el control de la respiración y el intercambio gaseoso.⁷

La susceptibilidad y recurrencia de infecciones respiratorias agudas ha sido asociada con el IMC tanto en niños como en adultos, incrementando hasta dos veces el

riesgo en aquellos con obesidad.^{6,13} Pacientes obesos hospitalizados presentan un alto riesgo de aspiración pulmonar e infecciones del tracto respiratorio asociadas a la comunidad.^{3,13} Diversos estudios han reportado una asociación directa entre el IMC y el aumento del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad, especialmente en mujeres.⁶ Además, se ha observado que pacientes obesos con ventilación mecánica presenta una mayor mortalidad y mayor riesgo de complicaciones incluyendo sepsis, neumonía asociada a ventilador e infecciones relacionadas al catéter venoso central en comparación con personas normopeso.¹⁴

Por otra parte, la obesidad presenta una fuerte asociación con el virus de la influenza H1N1 afectando el curso de la enfermedad e incremento en la mortalidad. Diversos estudios han demostrado que los sujetos con obesidad tuvieron una mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad y susceptibilidad en el desarrollo de otras infecciones, principalmente neumonía.^{15,16} El aumento en la producción de citocinas pro inflamatorias, quimiocinas y disminución en la

Tabla 1. Función metabólica e inmunológica de adipocinas y cambios en la obesidad.

Factor	Función metabólica	Función inmune	Cambio en obesidad
<i>Leptina</i>	Regulación apetito y gasto energético. Regulación expresión y producción de insulina.	Activación neutrófilos. Proliferación linfocitos T. Producción citocinas efectoras. Regulación activación monocitos/macrófagos. Cicatrización heridas.	Aumenta (señalización reducida).
<i>Adiponectina</i>	Disminución gluconeogénesis. Aumento consumo glucosa.	Disminución respuesta linfocitos T. Disminución linfopoyesis células B.	Aumenta
<i>Resistina</i>	Resistencia insulina.	Pro inflamatoria	Aumenta
<i>Adipsina</i>	Disminución producción TAG	Activación complemento	Aumenta
<i>Visfatina</i>	Aumento sensibilidad insulina	Pro inflamatoria	Disminuye
<i>Apelina</i>	Aumenta sensibilidad a insulina y disminución de su producción	Pro inflamatoria	Aumenta
<i>Quimerina</i>	Diferenciación de adipocitos	Quimioatrayente	Disminuye
<i>MCP1</i>	-	Quimioatrayente	Aumenta
<i>TNF-alfa</i>	Resistencia insulina, lipólisis, adipogénesis	Pro inflamatoria	Aumenta
<i>IL-6</i>	Resistencia insulina, aumento lipólisis	Pro inflamatoria	Aumenta

TAG: triglicéridos; MCP1: proteína quimiotáctica de monocitos; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa; IL: interleucina. Tomada y modificada de Karlsson et al, 2010

actividad de células NK resultan ser factores determinantes en la severidad de esta infección.¹⁷

Infecciones quirúrgicas

La presencia de infecciones en sitios quirúrgicos es una de las principales causas de morbilidad y muerte posterior a la cirugía. Diversos estudios han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones postquirúrgicas^{17,18}, mayor pérdida de sangre intraoperatoria y duración de la cirugía.¹⁹

La relación que existe entre obesidad y el riesgo de infecciones en sitios quirúrgicos varía con el grado de obesidad y el tipo de cirugía. Según Thelwall, et al, el riesgo de presentar infecciones post-quirúrgicas en pacientes con obesidad grado I aumenta hasta dos veces, en obesidad grado II se triplica y en obesidad grado III es hasta cuatro veces mayor en comparación con personas normopeso.²¹

En relación con el tipo de cirugía, personas con obesidad tienen hasta el doble de riesgo de presentar infecciones posterior a procedimientos ortopédicos que personas con normopeso²⁰, por ejemplo, pacientes obesos sometidos a reemplazo de cadera tuvieron mayor prevalencia de infecciones por *Enterobacteriaceae*.²¹ En cirugías cardíacas, el riesgo de desarrollar infecciones incrementa hasta un 20%, en especial, infecciones relacionadas a catéter central²² e infecciones posteriores al sometimiento de revascularización arterial coronaria (*bypass grafting*), siendo *Enterococcus* los más identificados.²¹

Por otra parte, a nivel abdominal, la obesidad se ha asociado con mayor riesgo de abscesos post-operatorios¹⁸, en la laparoscopia bariátrica hay una mayor incidencia de infecciones en heridas superficiales y profundas, sepsis y choque séptico.²³

Se han descritos posibles mecanismos por los cuales la obesidad incrementa el riesgo de infecciones en sitios

quirúrgicos. Se han observado cambios en la función de la barrera epitelial, en la función y estructura del colágeno y en el proceso cicatrización en sujetos con obesidad⁷, lo cual podría estar relacionado con el desarrollo de infecciones. Por otra parte, la reducción de oxigenación en tejidos subcutáneos descrita en pacientes con obesidad también se ha asociado con el desarrollo de infecciones, ya que hipoxia en la herida dificulta la curación al retardar la respuesta de células inmunes, además de la alta tasa metabólica del sitio.²¹ Así también, la alteración en el metabolismo de fármacos, entre ellos antibióticos, en pacientes con exceso de peso, también podría condicionar el desarrollo de infecciones.^{2,4} Sin embargo, se necesita más evidencia para aclarar este punto.

Conclusión

La obesidad resulta en un estado de inmunodeficiencia derivada de la alteración en la producción de intermediarios metabólicos de los adipocitos. Se han propuestos posibles mecanismos involucrados en el aumento de la susceptibilidad y severidad de infecciones en pacientes obesos, principalmente en torno a la leptina; sin embargo, aún falta un mayor número de estudios prospectivos que puedan aclarar la relación entre la obesidad y el desarrollo de infecciones, tomando en cuenta condiciones de condiciones crónicas como diabetes mellitus, infecciones virales como Hepatitis B, Hepatitis C y Virus de Inmunodeficiencia Humana. Por otra parte, la intervención nutricional orientada hacia la pérdida de peso o suplementación de nutrientes específicos podría ser una alternativa en el fortalecimiento de la respuesta inmune en estos pacientes, sin embargo, es poca la información con relación a este tema.

Referencias bibliográficas

- 1.OMS OMIIS. Obesidad y sobrepeso 2016. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- 2.Krawinkel M. Interaction of nutrition and infections globally: an overview. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2012;61(Suppl. 1):39-45.
- 3.Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Experimental biology and medicine*. 2010;235(12):1412-24.
- 4.Katona P, Katona-Apte J. The interaction between nutrition and infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(10):1582-8.
- 5.Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology*. 2016;231(3):R77-R99.
- 6.Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(7):438-46.
- 7.Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. *International journal of obesity*. 2013;37(3):333.
- 8.Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *The Journal of Immunology*. 2010;184(6):3127-33.
- 9.O'Rourke RW, Kay T, Scholz MH, Diggs B, Jobe BA, Lewinsohn DM, et al. Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obesity surgery*. 2005;15(10):1463-8.
- 10.Lamas O, Marti A, Martínez JA. Obesity and immunocompetence. *European journal of clinical nutrition*. 2002;56(S3):S42.
- 11.Shehata HM, Murphy AJ, Gardiner CM, Crowe SM, Sanjabi S, Finlay DK, et al. Sugar or Fat?—Metabolic Requirements for immunity to viral infections. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1311.
- 12.Hogue CW, Stearns JD, Colantuoni E, Robinson KA, Stierer T, Mitter N, et al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2009;35(7):1152.
- 13.Harpsoe MC, Nielsen NM, Friis-Møller N, Andersson M, Wohlfahrt J, Linneberg A, et al. Body mass index and risk of infections among women in the Danish National Birth Cohort. *American journal of epidemiology*. 2016;183(11):1008-17.
- 14.Yaegashi M, Jean R, Zuriqat M, Noack S, Homel P. Outcome of morbid obesity in the intensive care unit. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2005;20(3):147-54.
- 15.Jain S, Chaves SS. Obesity and influenza. Oxford University Press; 2011.
- 16.Diaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M, Pozo JC, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A (H1N1). *Chest*. 2011;139(2):382-6.
- 17.Hagau N, Slavcovici A, Gongnanau DN, Oltean S, Dirzu DS, Brezozski ES, et al. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Critical care*. 2010;14(6):R203.
- 18.Winfield RD, Reese S, Bochicchio K, Mazuski JE, Bochicchio GV. Obesity and the risk for surgical site infection in abdominal surgery. *The American Surgeon*. 2016;82(4):331-6.
- 19.Tjeertes EE, Hoeks SS, Beks SS, Valentijn TT, Hoofwijk AA, Stolker RJR. Obesity—a risk factor for postoperative complications in general surgery? *BMC anesthesiology*. 2015;15(1):112.
- 20.Yuan K, Chen H-L. Obesity and surgical site infections risk in orthopedics: a meta-analysis. *International journal of surgery*. 2013;11(5):383-8.
- 21.Thelwall S, Harrington P, Sheridan E, Lamagni T. Impact of obesity on the risk of wound infection following surgery: results from a nationwide prospective multicentre cohort study in England. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1008.e1-.e8.
- 22.Le Guillou V, Tavalacci M-P, Baste J-M, Hubscher C, Bedoit E, Bessou J-P, et al. Surgical site infection after central venous catheter-related infection in cardiac surgery. Analysis of a cohort of 7557 patients. *Journal of Hospital Infection*. 2011;79(3):236-41.
- 23.Kakarla VR, Nandipati K, Lalla M, Castro A, Merola S. Are laparoscopic bariatric procedures safe in superobese (BMI ≥ 50 kg/m²) patients? An NSQIP data analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2011;7(4):452-8.

Inmunizaciones en candidatos y receptores de trasplante de riñón e hígado

Cuéllar-Rodríguez Jennifer Margarita, Mota-Valtierra César Daniel

Autor para correspondencia

Jennifer Margarita Cuéllar-Rodríguez, Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX, México. Teléfono: (52) 55 54870900 Ext 2420/2421

Palabras clave: Trasplante Renal, Trasplante Hígado, Candidatos a Trasplante, Receptores de Trasplante, Vacunas.
Keywords: Renal Transplant, Liver Transplant, Transplant Candidates, Recipients, Vaccines, Immunizations.



Inmunizaciones en candidatos y receptores de trasplante de riñón e hígado

Cuéllar-Rodríguez JM, Mota-Valtierra CD

Resumen

Muchas enfermedades prevenibles por vacunación afectan a los receptores de trasplante de órgano sólido, aun así, las vacunas disponibles son frecuentemente subutilizadas en esta población. Si bien la inmunogenicidad de las vacunas es variable en candidatos y receptores de trasplante, y en general es menor que en la población general, se considera que la protección parcial es mejor que ninguna protección. El protocolo de trasplante debe incluir las pautas de vacunación y todos los médicos que conforman el grupo multidisciplinario de atención del paciente trasplantado debe conocer las indicaciones y contraindicaciones de las diferentes vacunas. Se recomienda el uso de una lista de verificación para actualizar todas las inmunizaciones como parte de una evaluación integral previa al trasplante y completar aquellas que no se recibieron o que se recibieron parcialmente posterior al trasplante. La evaluación previa al trasplante también brinda la oportunidad de educar a los pacientes sobre la importancia de las vacunas, sus beneficios y riesgos. A continuación, se discutirán los criterios de aplicación y las especificaciones de cada vacuna recomendada.

Palabras clave: *Palabras clave: Trasplante Renal, Trasplante Hígado, Candidatos a Trasplante, Receptores de Trasplante, Vacunas.*

Immunizations in candidates to kidney and liver transplant and recipients

Abstract

Many vaccine-preventable diseases affect solid organ transplant recipients, yet they continue to be underutilized in this population. Vaccine immunogenicity is variable among transplant candidates and recipients, and it is less when compared to healthy subjects. Despite this fact, partial protection is considered better than none at all. Transplant protocols must include immunization guidelines, and all the health care personnel involved in caring for transplant candidates and recipients should be familiar with the indications and contraindications of the different vaccines. We recommend the use of a checklist to keep track of immunizations as part of a comprehensive evaluation prior to the transplant and apply those that are missing or were partially applied after transplantation. The pretransplant evaluation also provides the opportunity to educate patients about the importance, risks and benefits of proper immunization. We discuss the application criteria and specifications of recommended vaccines.

Key words: *Renal Transplant, Liver Transplant, Transplant Candidates, Recipients, Vaccines, Immunizations.*

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX, México.

Autor para correspondencia

Jennifer Margarita Cuéllar-Rodríguez, Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX, México. Teléfono: (52) 55 54870900 Ext 2420/2421

Introducción

Las enfermedades prevenibles por vacunación representan un riesgo importante para los receptores de trasplante de órgano sólido. Si bien existen recomendaciones precisas en esta población con respecto a la vacunación, en su mayoría estas recomendaciones están sustentadas en estudios pequeños en candidatos o receptores de trasplante de órgano sólido; más frecuentemente estas son recomendaciones basadas en extrapolaciones de estudios en otras poblaciones y/o recomendaciones de experto. Se necesitan estudios diseñados para esta población en particular, ya que las pautas de vacunación de otras poblaciones son frecuentemente menos eficaces en este grupo de pacientes altamente inmunocomprometido. Aún así, a pesar de la falta de evidencia de directa de buena calidad en esta población, estas recomendaciones tienen como objetivo disminuir la morbimortalidad atribuible a enfermedades prevenibles por vacunación en el paciente trasplantado, por lo que consideramos importante seguirlas. Sin embargo, las vacunas son subutilizadas por los médicos y pacientes en este contexto, en parte debido a otros problemas médicos que afectan a estos pacientes, pero más frecuentemente por la renuencia por parte de los médicos y los pacientes, ya sea por preocupaciones respecto a los posibles efectos adversos, por desconocimiento de la importancia de la vacunación, o por el costo asociado a los mismos.

Un programa detallado de educación sobre vacunación es importante tanto para los médicos de trasplantes, como para los candidatos y receptores de trasplantes. Un calendario formal de inmunizaciones antes y después del trasplante es útil para asegurar que este método de prevención se utilice para obtener el máximo beneficio (Tabla 1).^{1,4}

En general, las vacunas son menos efectivas en los candidatos y receptores de trasplante de órgano sólido que en la población general, sin embargo estas son más efectivas cuando se administran en el período previo al trasplante, por lo que de ser posible deben actualizarse los esquemas de vacunación desde que un paciente empieza a considerarse candidato a trasplante.⁵⁻⁷

Los agentes inmunosupresores, particularmente aquellos con actividad anti-células B, pueden reducir la respuesta a las vacunas. Por lo general, las vacunas de microorganismos vivos atenuados no se administran a pacientes postrasplante, pero pueden administrarse en el período previo al trasplante si el paciente no está inmunosuprimido y si el candidato a trasplante no se encuentra dentro de las cuatro semanas previas al trasplante.¹⁻³

Las vacunas no vivas o de partículas microbianas generalmente son seguras en el paciente postrasplante, y estudios grandes no han mostrado evidencia de rechazo o disfunción del aloinjerto como resultado de la vacunación. De hecho, un estudio grande demostró que recibir la vacuna contra la influenza en realidad estaba asociado con mejores desenlaces del aloinjerto, posiblemente por que el prevenir infecciones puede disminuir la necesidad de reducción de la inmunosupresión en períodos críticos para prevenir rechazo del aloinjerto.⁸ Esta revisión se centra en candidatos adultos de trasplante renal y hepático.

Vacunas recomendadas antes del trasplante de riñón e hígado

Para los candidatos pediátricos, en la medida de lo posible, se deben seguir y completar los programas recomendados de vacunación infantil antes del trasplante¹. La Sociedad Americana de Trasplantes (AST) y la Iniciativa para la Mejora de los Resultados Globales de la Enfermedad Renal (KDIGO) han publicado pautas que incluyen inmunizaciones y programas pre y postrasplante en poblaciones pediátricas y de adultos.^{1,2}

Vacunas No Vivas

Las vacunas no vivas recomendadas en el receptor pretrasplante incluyen la vacuna inyectada anual contra la influenza, la vacuna antineumocócica, las vacunas contra la hepatitis A y B (si el receptor es seronegativo), la vacuna contra tetanos, difteria y pertussis acelular (Tdap) y la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en la categoría de edad apropiada.

Influenza: Se recomienda la vacuna inactivada contra la influenza estacional para todos los candidatos antes del trasplante, así como para sus familiares y trabajadores de la salud.⁹ Un paciente en la lista de espera que desarrolla influenza activa puede perder la oportunidad de un donante en particular, y un paciente que está incubando influenza en el momento del trasplante tiene un alto riesgo de desarrollar enfermedad grave. Aproximadamente uno de cada ocho adultos en riesgo adquiere influenza cada temporada. Por lo tanto, la vacuna contra la influenza estacional es primordial, independientemente de que su eficacia diste de ser ideal.

Antipneumococcica: De todas las vacunas recomendadas en la actualidad, las vacunas anti-pneumococcicas probablemente son las que previenen el mayor número de infecciones postrasplante.

Se recomienda que candidatos a trasplante renal y hepático reciban ambas vacunas existentes, es decir la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente (PCV13) y la vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente (PPSV23).

En pacientes que no han recibido previamente PCV13 o PPSV23, se debe administrar una dosis única de PCV13, seguida de una dosis de PPSV23 al menos ocho semanas después y una segunda dosis de PPSV23 al menos cinco años después de dosis inicial.

En pacientes que han recibido previamente una o más dosis de PPSV23, se debe administrar una dosis única de PCV13 uno o más años después de la última dosis de PPSV23.

En pacientes que requieren dosis adicionales de PPSV23, la primera dosis de este tipo debe administrarse antes de las ocho semanas posteriores a PCV13 y al menos cinco años después de la dosis más reciente de PPSV23.^{10,11}

Hepatitis A y B: En candidatos a trasplante renal y hepático que son seronegativos para anticuerpos de superficie de hepatitis B (HBsAc), en particular aquellos en diálisis o con cirrosis, se recomienda la serie de tres dosis de hepatitis B dosis alta, es decir 40 mcg cada dosis.² Se recomienda verificar los títulos HBsAc después de la inmunización y administrar dosis de refuerzo de la vacuna contra el VHB si no se ha

Tabla 1. Vacunación recomendada antes del trasplante

Vacuna	Dosis	Indicación
<i>Vacunas no vivas</i>		
Influenza (inyectada) (trivalente, quadrivalente o dosis alta)	Anual, idealmente previo a la temporada.	Todos.
Pneumococco -vacuna polisacárida (PPSV-23)	2 dosis con 5 años de separación	Todos. Si no se recibió previamente, o se recibió hace más de 5 años, hasta un total de 2 vacunas de por vida
Pneumococco -vacuna conjugada PCV-13	Una dosis de por vida	Todos. Idealmente al menos 8 semanas antes de la primera dosis de PPSV.
Hepatitis A, Hepatitis B o serie combinada de Hepatitis A/B	A (0 y 6 meses) B (0, 1 y 6 meses, 40mcg) A/B (0, 1 y 6 meses)	En pacientes seronegativos para HAV y/o HBVsAc. Utilizar la vacuna contra la hepatitis B dosis alta (40 mcg).
Tdap (tétanos-difteria-pertussis acelular)	Una dosis	Al menos una vez en la edad adulta.
VPH (4- o 9-valente)	3 dosis (0, 1-2 y 6 meses)	Candidatos mujeres u hombres entre 9 a 26 años.
Haemophilus influenza tipo B (HiB)	1 dosis	Candidatos que puedan requerir esplenectomía o eculizumab.
Meningocóco cuadrivalente	2 dosis (>8 semanas entre ambas)	Candidatos que puedan requerir esplenectomía o eculizumab; u otro riesgo de exposición.
Meningocóco serogrupo B	Meningocóco serogrupo B	Candidatos ≥ 10 años y con deficiencia persistente de componentes del complemento (incluyendo pacientes tomando eculizumab); pacientes con asplenia anatómica o funcional; pacientes con riesgo aumentado de enfermedad meningocócica de serogrupo B
<i>Vacunas Vivas^a</i>		
Varicela (Varivax)	2 dosis (4-8 semanas de separación)	En candidatos VZV-seronegativo
Zoster ^b	2 dosis (2-6 meses de separación)	En candidatos mayores de 50 años.
Sarampión, Paperas, Rubeola (MMR)	1-2 dosis (>28 días de separación)	Si nació después de 1956 y no ha recibido 2 dosis de la vacuna MMR en el pasado. O de acuerdo a serología.
Fiebre Amarilla	1 dosis	En regiones endémicas.

a. En todos los casos: no deben estar bajo inmunosupresión o dentro de las 4 semanas previas al trasplante.

b. La vacuna contra Zoster Recombinante RZV (Shingrix) no contiene virus vivos y podría aplicarse en cualquier momento antes o después del trasplante. La vacuna contra Zoster de virus vivos (Zostavax) contiene virus vivos, y una dosis mucho más alta que la vacuna de la varicela, esta solo puede aplicarse en adultos mayores no inmunocomprometidos al menos 4 semanas previo al trasplante

Modificado de: Pautas de ID de AST, Pautas de KDIGO y Chong, *et al.*^{23,26}

producido la seroconversión (≥ 10 milli-UI/mL). Esto es importante para los candidatos a trasplante renal y hepático, ya sea que estén o no en terapia sustitutiva renal. Aunque los sistemas de bancos de sangre son mucho más seguros ahora con respecto al riesgo de VHB asociado a transfusión, también existe la posibilidad de que surja un órgano de un

donante que es antígeno de superficie de hepatitis B (HbsAg) negativo, pero con anticuerpos anticore de hepatitis B (HbcAc) positivo. Si bien el riesgo de transmisión de VHB por parte de dicho donante es bajo, este no es nulo; este riesgo puede reducirse entre otras medidas, con la vacunación contra el VHB previa al trasplante del receptor.¹² En

receptores de trasplante renal que desarrollan hepatitis B, la infección crónica por hepatitis B y la insuficiencia hepática asociada es la causa de muerte hasta en 73% de los pacientes.

En receptores seronegativos para hepatitis A, se recomienda la serie de dos dosis de vacuna contra hepatitis A antes del trasplante.¹³

La hepatitis A es endémica en Latinoamérica y otras regiones del mundo; y en regiones donde no es endémica, hay brotes periódicos que pueden desencadenar enfermedad hepática grave y hepatitis fulminante en los adultos. Si un candidato a trasplante es seronegativo para hepatitis A y B, se puede administrar la vacuna combinada contra la hepatitis A y B.

Tétanos/Difteria/Pertussis: La tos ferina o pertussis puede causar infecciones respiratorias muy sintomáticas y prolongadas en pacientes trasplantados y se sabe que la inmunidad de la vacuna desaparece entre 5 a 10 años posterior a la vacunación. Debe administrarse al menos una dosis de la vacuna contra tétanos, difteria y pertussis acelular (Tdap) en todos los candidatos a trasplante, si no se ha recibido esta durante la adolescencia o vida adulta. Esta puede administrarse independientemente de cuando se administró la última dosis de la vacuna contra tétanos y difteria (Td) que se administra cada 10 años. Además, se recomienda que se vacunen los trabajadores de la salud y las personas que conviven con niños pequeños.

Virus del Papiloma Humano: Ha habido un aumento significativo en el riesgo de neoplasia anogenital asociada al virus del papiloma humano (VPH) en los receptores de trasplante de órgano sólido. La serie de vacuna cuadrivalente ó 9-valente del VPH es una serie de 3 dosis que está aprobada para mujeres y hombres de 9 a 26 años. Los tipos 16 y 18 incluidos en la vacuna y causan la mayoría de los cánceres anogenitales. La eficacia de la vacunación pretrasplante contra el VPH para prevenir estas complicaciones posteriores al trasplante aún está bajo estudio. La vacuna es más efectiva antes del debut sexual y antes de que el paciente haya adquirido una infección por VPH, aunque incluso podría ser útil para prevenir la adquisición de otros tipos de VPH.

Vacunas Vivas Atenuadas

Las siguientes vacunas vivas pueden considerarse en el paciente pretrasplante (suponiendo que el paciente no esté inmunosuprimido y no se encuentra dentro de las cuatro semanas previas al trasplante): la varicela, la vacuna contra el herpes zóster, y la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR). La BCG es una vacuna viva y podría incluirse como parte de los esquemas generales de vacunación infantil, pero no se conoce su eficacia cuando se administra antes del trasplante para prevenir la tuberculosis postrasplante y el riesgo de diseminación está presente especialmente si un paciente se somete a un trasplante poco después de recibir BCG; por lo tanto, esta vacuna no forma parte del programa universal de vacunación pretrasplante de rutina.

Varicela: La mayoría (90%) de los adultos son seropositivos para el virus de varicela zoster (VZV), pero la pequeña fracción que es seronegativa está en riesgo de infección primaria, esta suele ser más grave en adultos y puede ser devastadora después del trasplante. La vacuna contra la

varicela se debe administrar a todos los candidatos a trasplante que son seronegativos para VZV, si no están bajo inmunosupresión y no se encuentran dentro de las cuatro semanas previas al trasplante. Un estudio de cohortes pediátricas mostró que la introducción de la vacuna contra la varicela se asoció con un menor riesgo de herpes zoster postrasplante, ya que los pacientes vacunados tenían menos probabilidades de desarrollar herpes zóster que los pacientes no vacunados que estaban en riesgo de adquirir varicela primaria después del trasplante.¹⁴

Herpes Zoster: Actualmente existen dos vacunas contra herpes zoster, la vacuna de virus vivos atenuados, es una versión mucho más concentrada de la vacuna contra la varicela. Se recomienda en adultos mayores, ya que esta se asocia a una reducción significativa en la incidencia de zoster y de neuralgia posherpética.¹⁵ La utilidad de la vacuna de zoster previa al trasplante para prevenir los episodios de zoster posteriores al trasplante aún no se ha dilucidado, pero la extrapolación del estudio anterior en la población general es probable que sea útil en candidatos mayores de 50 años. Nuevamente, la vacuna zóster no se debe administrar a pacientes que ya están inmunodeprimidos, o si se prevé el trasplante dentro de las cuatro semanas subsecuentes. Recientemente fue aprobada la vacuna recombinante contra varicela, esta aún no disponible en muchos sitios en Latinoamérica, sería la opción idónea en candidatos con enfermedad avanzada o incluso en receptores de trasplante, por ser una vacuna de virus no vivos.

Si se administra la vacuna contra la varicela o la vacuna contra el zóster de virus vivos y luego se ofrece al paciente un trasplante de un donante cadavérico adecuado dentro de las cuatro semanas posteriores a la recepción de la vacuna, no se debe rechazarse al donante por esta razón. El trasplante aún puede realizarse, pero la terapia antiviral (ya sea aciclovir o ganciclovir dependiendo de la intención de profilaxis contra CMV) debe iniciarse inmediatamente, idealmente antes de las dosis de inducción del trasplante para evitar la diseminación de la cepa vacunal de la varicela.¹⁶

Sarampión/Paperas/Rubeola: La vacuna contra el sarampión, paperas y rubéola (MMR) es una vacuna de virus vivos atenuados que a menudo se ha descuidado durante la evaluación previa al trasplante, con la idea de que el riesgo de adquirir estas infecciones en la comunidad es generalmente bajo. Sin embargo, en los últimos años, ha habido un resurgimiento de brotes de sarampión y paperas en la población general, en algunos casos relacionados con los movimientos de rechazo de vacunas. Aquellos individuos que no recibieron durante la infancia las dos dosis de la vacuna MMR, o adultos no inmunes determinado por pruebas serológicas, se recomienda reciban al menos una dosis previo al trasplante. Si no se ha producido una seroconversión, la dosis puede repetirse antes del trasplante, siempre y cuando el tiempo lo permita. Al igual que otras vacunas vivas, la MMR no se debe administrar a un paciente que ya está en inmunosupresión, o que podría recibir un trasplante dentro de las próximas cuatro semanas.

Fiebre Amarilla: La vacunación contra la fiebre amarilla es altamente recomendada para los candidatos de trasplante que viven en áreas endémicas; en la actualidad en las regiones

tropicales del África subsahariana, Asia, América del Sur y Centroamérica. Al igual que otras vacunas vivas, no se debe administrar a un paciente que ya está en inmunosuprimido, o que podría recibir un trasplante dentro de las próximas cuatro semanas.^{17,18}

Vacunas recomendadas después del trasplante renal

Aunque la inmunogenicidad de las vacunas es variable posterior al trasplante, y en general es menor que en la población general y que en candidatos a trasplante, se considera que la protección parcial es mejor que ninguna protección en absoluto. Idealmente la mayoría de las vacunas ya deberían de haberse actualizado en el período de tiempo previo al trasplante, sin embargo, existen vacunas no vivas que también es importante administrar o volver a administrar después del trasplante. Estos incluyen la vacuna anual contra la influenza estacional, las vacunas antineumocócicas (si no se recibieron antes del trasplante), la finalización de la serie de vacunas contra la hepatitis A y B si no se completó previamente, la vacuna Tdap y VPH si no se recibieron antes del trasplante.

Las vacunas vivas atenuadas generalmente no se administran después del trasplante. Algunos estudios pequeños han sugerido que las vacunas contra la varicela y la vacuna triple viral (MMR) podrían administrarse con seguridad a grupos seleccionados de pacientes postrasplante pediátricos o en el contexto de brotes, aunque esto aún no se ha recomendado oficialmente (**tabla 2**).^{19,20}

La vacunación de los familiares y de los trabajadores de la salud cobra mayor importancia en el periodo postrasplante, ya que esta puede ayudar a crear un "círculo de protección" o "capullo" alrededor del paciente, y disminuye el riesgo de transmisión de la enfermedades prevenibles por vacunación al receptor del trasplante.

Influenza: Al igual que en los candidatos a trasplante de órganos sólidos, la vacuna anual contra la influenza estacional es extremadamente importante. La influenza puede provocar complicaciones graves en los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS), como infecciones bacterianas secundarias y falla multiorgánica. Se recomienda la vacunación anual contra la influenza estacional con la vacuna inactivada inyectable contra la influenza para todos los receptores de TOS.⁹ En general no hay evidencia suficiente, aunque existen estudios fase I-III llevándose a cabo, para recomendar una preparación de vacuna sobre otra (es decir dosis alta (60 mcg) trivalente vs quadrivalente vs trivalente) o dosis de refuerzo en la misma temporada. El tiempo ideal para iniciar la vacunación es entre tres y seis meses posterior al trasplante ya que es menos probable que la vacuna produzca respuestas de anticuerpos efectivas en el periodo temprano inmediatamente posterior al trasplante o poco después del tratamiento de rechazo. Sin embargo en situaciones de brote, se puede administrar la vacuna hasta un mes posterior al trasplante, teniendo en cuenta que si un receptor de trasplante es vacunado durante este período temprano (menor a tres meses), se podría considerar la administración de una segunda dosis de vacuna algunos

meses después, cuando las dosis de inmunosupresión hayan disminuido, incluso si esto significa vacunarlo dos veces durante la misma temporada de influenza.⁹

Antipneumococcica: La infección invasiva por pneumococco sigue siendo una causa importante de morbilidad en el postrasplante. Si el esquema no se completó previo al trasplante, el momento óptimo para la administración de la vacuna antipneumocócica sería 3-6 meses posterior al trasplante o al menos dos meses después del tratamiento del rechazo, esto por razones de eficacia.

En pacientes que no han recibido previamente PCV13 o PPSV23, se debe administrar una dosis única de PCV13, seguida de una dosis de PPSV23 al menos ocho semanas después y una segunda dosis de PPSV23 al menos cinco años después de dosis inicial.

En pacientes que han recibido previamente una o más dosis de PPSV23, se debe administrar una dosis única de PCV13 uno o más años después de la última dosis de PPSV23.

En pacientes que requieren dosis adicionales de PPSV23, la primera dosis de este tipo debe administrarse antes de las ocho semanas posteriores a PCV13 y al menos cinco años después de la dosis más reciente de PPSV23.

Hepatitis A y B: Si el receptor del trasplante no completó la serie de hepatitis A y B antes del trasplante o si permanece seronegativo a pesar de la inmunización previa (esto es de particular importancia en receptores de trasplante hepático), estas deben completarse posterior al trasplante. En general al igual que otras vacunas estas deben iniciarse al menos 3 meses posterior al trasplante.

Tétanos/difteria/pertussis: La vacuna Tdap debe administrarse si no se administró antes del trasplante. Los refuerzos contra tétanos y difteria deben aplicarse cada 10 años.

Virus del Papiloma Humano: Las mujeres receptoras de trasplante de órgano sólido con infección por VPH tienen hasta 100 veces más riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical, y ambos hombres y mujeres tienen riesgo aumentado de desarrollar neoplasias anogenitales. Al igual que otras vacunas de virus no vivos, esta puede administrarse posterior al trasplante, si no se completó el esquema previo al trasplante, a mujeres y hombres de entre 9 y 26 años. Hay estudios llevándose a cabo para determinar la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna en receptores de TOS mayores a 26 años.

Vacunas en el viajero

En los pacientes postrasplantados que van a viajar, pueden administrarse vacunas como la de hepatitis A si no se aplicó previo al trasplante, la de encefalitis japonesa y la de fiebre tifoidea intramuscular (inactivada). La vacuna contra la fiebre amarilla está recomendada en pacientes que van a viajar a zonas endémicas (Sudamérica, África Subsahariana e India), sin embargo, esta está contraindicada en postrasplantados de órgano sólido, a estos pacientes se les deberá entregar una excención médica. Para viajes internacionales se recomienda esperar un mínimo de un año posterior al trasplante o incluso más (casos de rechazo o infección postrasplante). En todos los casos se debe de consultar a un especialista en infectología o

Tabla 2. Vacunas recomendadas posterior al trasplante

Vacuna	Dosis	Indicación
Influenza (inyectada) (trivalente, quadrivalente o dosis alta)	1 dosis anual por temporada, >2 meses posterior al trasplante	3-6 meses después del trasplante; se puede administrar antes en situaciones de brote.
Pneumococco – vacuna polisacárida (PPSV-23)	2 dosis con 5 años de separación	>6 meses posterior al trasplante. Si no se recibió previamente, o se recibió hace más de 5 años, hasta un total de 2 vacunas de por vida.
Pneumococco- vacuna conjugada (PCV-13)	Una dosis de por vida	A todos los receptores que no la recibieron previo al trasplante. 3 a 6 meses posterior al trasplante.
Hepatitis A, Hepatitis B o serie combinada de hepatitis A/B	A (0 y 6 meses) B (0, 1 y 6 meses, 40mcg) A/B (0, 1 y 6 meses)	>6 meses posterior al trasplante. Si no se administró o completó el esquema previo al trasplante. En pacientes seronegativos para HAV y/o HBVsAc. Utilizar la vacuna contra la hepatitis B dosis alta (40 mcg). Verificar seroconversión.
Tdap (Tétanos-difteria-pertussis acelular)	Una dosis	> 6 meses posterior al trasplante, y si no se recibió previo al trasplante.
Td (Tétanos y difteria)	Cada 10 años	Una de estas dosis debe ser sustituida por Tdap.
VPH (4- o 9- Valente)	3 dosis (0, 1, 2 y 6 meses)	>6 meses posterior al trasplante. En quienes no se completó o no se administró previo al trasplante

Las inmunizaciones NO recomendadas después del trasplante renal se encuentran descritas en el texto, e incluyen: Vacuna contra varicela, vacuna contra zóster (posiblemente la vacuna recombinante contra varicela zoster sea aceptable en esta población), vacuna MMR, vacuna contra rotavirus, vacuna contra la viruela, vacuna BCG, vacuna oral contra la polio, vacuna oral contra la fiebre tifoidea, vacuna contra la fiebre amarilla, vacuna contra anthrax, vacuna contra influenza (intranasal) y otras vacunas vivas. Modificado de Chong, *et al.*^{23,26}

una clínica del viajero meses antes de realizar el viaje y antes de administrar estas vacunas.²¹⁻²³

La clínica del viajero no solo provee el servicio de inmunización, ofrece también recomendaciones específicas del destino respecto a brotes recientes o actuales, precaución en cuanto a comida y agua, recomendaciones sobre seguro de evacuación y consejería sobre las clínicas médicas especializadas en el destino planeado. Para más información se puede consultar la página de la clínica del viajero de la UNAM o del Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC).^{22,23}

Vacunas para contactos cercanos o familiares de receptores de trasplantes

Actualmente, no hay vacunas en el programa estándar de vacunación infantil en México, que se deban posponer o contraindicar a un niño que convive con un receptor de trasplante. Anteriormente existía la preocupación acerca de la vacuna oral contra la polio (OPV), ya que se ha asociado con el riesgo de transmisión doméstica de la cepa vacunal del virus de la polio. Para los países que continúan usando OPV (Sabin), este es un problema potencial. Aunque no hay recomendaciones específicas para los receptores de trasplantes, el CDC recomienda que no se use OPV en los contactos en el hogar y que, siempre que sea posible, se use la vacuna inactivada contra la polio. Si se administra inadvertidamente OPV a un hogar o contacto íntimo de un paciente inmunocomprometido, debe evitarse el contacto cercano entre el paciente y el receptor durante

aproximadamente un mes después de la vacunación, que es el período de máxima excreción del virus de la vacuna.

La vacuna MMR se puede administrar de manera segura al niño en el hogar del receptor del trasplante, ya que la transmisión domiciliar de las cepas de la vacuna MMR no ha sido un problema. La vacuna de rotavirus es una vacuna viva atenuada, pero la adquisición de rotavirus de tipo salvaje representaría un mayor riesgo para el receptor del trasplante, por lo que el niño en el hogar del receptor del trasplante puede recibir la vacuna contra el rotavirus. Es importante que el receptor del trasplante practique higiene meticulosa de las manos alrededor del bebé y evite cambiar pañales y/o usar guantes si no puede evitar cambiar los pañales.

La cepa de la vacuna contra la varicela conlleva un ligero riesgo de transmisión en el hogar si el niño vacunado desarrolla exantema y si hay un individuo seronegativo dentro del hogar; aún así se recomienda administrar la vacuna contra la varicela en el hogar del receptor del trasplante ya que hay un 90% de probabilidad de que el receptor adulto de un trasplante sea ya VZV-seropositivo y, por lo tanto, sea inmune. Incluso si el receptor del trasplante es VZV-seronegativo, el riesgo de adquirir varicela de cepa vacunal sería muy pequeño y la enfermedad probablemente sería leve. Por otro lado, si un niño en el hogar del receptor adquiriera varicela de tipo salvaje en la comunidad esta sería mucho más contagiosa y es probable que fuese más grave en el receptor del trasplante. Algunos expertos recomiendan profilaxis antiviral (ej. aciclovir) durante tres semanas al receptor del trasplante seronegativo si el niño vacunado desarrolla exantema.

Por lo tanto, con la excepción de la vacuna oral contra la polio, actualmente no hay ninguna razón para restringir el tiempo o el uso de cualquier vacuna infantil autorizada debido a que el receptor del trasplante está presente en el hogar del niño. De hecho se recomienda mantener al día la vacunación de todos los familiares y contactos cercanos del paciente trasplantado con el fin de crear un nicho protector o "capullo" alrededor del paciente, y disminuir así el riesgo de transmisión de las enfermedades prevenibles por vacunación.

Conclusiones

Muchas enfermedades prevenibles por vacunación pueden afectar a los receptores de trasplantes, aun así, las vacunas que existen son frecuentemente subutilizadas. Se recomienda el uso de una lista de verificación o protocolo para actualizar todas las inmunizaciones como parte de una evaluación integral previa al trasplante. La evaluación previa al trasplante también brinda la oportunidad de educar a los pacientes sobre las vacunas, sus beneficios y riesgos. Siempre que sea posible, es deseable la administración de vacunas antes del inicio de la enfermedad orgánica en etapa terminal, ya que la respuesta a las vacunas disminuye cuando se desarrolla falla orgánica terminal.

Referencias bibliográficas

- Danzinger-Isakov L, Kumar D. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:258-62.
- Correa-Rotter R, Vilatobá-Chapa M, Torres P, Cuéllar-Rodríguez J. Protocolo de Trasplante Renal [Internet]. INNSZ. Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas "Salvador Zubirán"; 2015 [cited 2018 Jul 19]. Available from: <http://www.innsz.mx/imagenes/ProtocoloTR-INNSZ-2015-ver-10.pdf>
- KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:1-155.
- Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant.* 2008;8(1):9-14.
- Yeon Jeong K, Sang K. Vaccination strategies in patients with solid organ transplant: evidences and future perspectives. Clinical and experimental vaccine research [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Jul 19];5(2):125-31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969276/>
- Pérez-Cortéz-Villalobos AM, Cuéllar-Rodríguez JM. Respuesta Inmune A La Vacuna De Bordetella Pertussis En Candidatos Y Receptores A Trasplante De Órgano Sólido [thesis]. [Mexico City]: TESIUNAM; 2017. p. 1-50.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases.* 2013 Dec 4;58(3):44-100.
- Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, Agodoa LY, Abbot KC. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(5):1192-7.
- Kumar D, Blumberg EA, Danzinger-Isakov, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2020-30.
- Kumar D, Rotstein C, Miyata G, Arlen D, Humar A. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis.* 2003;187(10):1639-45.
- Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients – Three-year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant.* 2007;7(3):633-8.
- Levitsky J, Doucette K. Viral hepatitis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:116-30.
- Alberú J, Gómez-Navarro B. Prevención de las infecciones en el receptor de trasplante renal: recomendaciones de un grupo de expertos. Revista Mexicana de Trasplantes [Internet]. 2014 Aug 14 [cited 2018 Jun 15];3(2):56-65. Available from: <http://www.medigraphic.com/trasplantes>
- Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics.* 1997;99(1):35-9.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2271-84.
- Griffiths PD, Stanton A, Mccarrell E, Smith C, Osman M, Harber M, et al. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2011;377(9773):1256-63.
- Kotton CN, Hibberd PL. Travel medicine and the solid organ transplant recipient. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:273-81.
- Azevedo LS, Lasmari EP, Contieri FL, et al. Yellow fever vaccination in organ transplanted patients: is it safe? A multicenter study. *Transpl Infect Dis.* 2012;14(3):237-41.
- Weinberg A, Horslen SP, Kaufman SS, et al. Safety and immunogenicity of varicella-zoster virus vaccine in pediatric liver and intestine transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6(3):565-8.
- Prelog M, Zimmerhackl LB. Varicella vaccination in pediatric kidney and liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2010;14(1):41-7.
- Greendyke WG, Pereira MR. Infectious Complications and Vaccinations in the Posttransplant Population. *Medical Clinics of North America.* 2016;100(3):587-98.
- Clínica del Viajero, UNAM [Internet]. Clínica del Viajero, UNAM. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; [cited 2018 Jul 19]. Available from: <http://clinicadelviajero.com.mx/>
- Chong PP, Avery RK. A comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Ther.* 2017;39:1581-1598.
- White-Williams C, Brown R, Kirklin J, et al. Improving clinical practice: should we give influenza vaccinations to heart transplant patients? *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(3):320-3.
- Blumberg EA, Fitzpatrick J, Stutman PC, Hayden FG, Bronzina SC. Safety of influenza vaccine in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(11):1075-80.
- Adult Immunization Schedule by Vaccine and Age Group CDC: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>

Controladores de élite: grupo clave en la lucha contra el VIH

De Arcos-Jiménez Judith Carolina, Sánchez-Reye Karina, Álvarez-Zavala Monserrat, González-Hernández Luz Alicia, Ramos-Solano Moisés, Andrade-Villanueva Jaime F.

Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano, Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. Teléfonos: 3336189410, 3336683000.

Contacto al correo electrónico: biolog.moises@gmail.com

Palabras clave: CCR5-Δ32, Controladores de élite (ECs), Tratamiento antirretroviral, Progresores lentos (NPLP), VIH

Keywords: Antiretroviral therapy (ART), CCR5-Δ32, Elite controllers (ECs), HIV, Long term non-progressor (LTNP).



Controladores de élite: grupo clave en la lucha contra el VIH

De Arcos-Jimenez JC^{a,b}, Sánchez-Reye K^a, Alvarez-Zavala M^a, González-Hernández LA^a, Ramos-Solano M^a, Andrade-Villanueva JF^a.

Resumen

El curso natural de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) está caracterizada por altas tasas de replicación y depleción continua de los linfocitos T CD4+, principales células diana, presentándose como consecuencia el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) estadio donde aparecen diversas enfermedades oportunistas y como desenlace final la muerte. Existe un grupo minoritario de infectados por VIH que espontáneamente controla la infección, llamados Controladores de Élite (ECs), los cuales ha sido objeto de intensas investigaciones con el objetivo de dilucidar los mecanismos por los cuales controlan naturalmente la infección. Es relevante mencionar que el estatus de controlador de élite no es permanente, ya que algunos de ellos pueden perder el control virológico e inmunológico y progresar a SIDA, por lo que, es importante conocer los mecanismos asociados a los ECs, así como los factores que llevan a la pérdida de este control virológico con el objetivo de desarrollar estrategias que lleven a la cura del VIH.

Palabras clave: CCR5-Δ32, Controladores de élite (ECs), Tratamiento antirretroviral, Progresores lentos (NPLP), VIH

Elite controllers: key in the fight against HIV infection

Abstract

The natural infection course by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is characterized by the high rates of replication and continuous depletion of CD4+ T lymphocytes, the main target cells, with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) as a consequence, where opportunistic diseases are present and death is the final outcome. There is a minority group of HIV-infected people who spontaneously control the infection called Elite Controllers (ECs), which has been the subject of intense investigations, with the objective of elucidating the mechanisms by which they naturally control the infection, it is important to mention that the elite controller status is not permanent, some of them can lose virological and immune control and progress to AIDS, so it is important to know the mechanisms associated with the ECs, as well as the factors that lead to the loss of this virological control with the aim of developing strategies that lead to the cure of HIV.

Key words: Antiretroviral therapy (ART), CCR5-Δ32, Elite controllers (ECs), HIV, Long term non-progressor (LTNP).

a. Instituto de Inmunodeficiencias y VIH (InIVIH), Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

b. Doctorado en Ciencias en Biología Molecular en Medicina (DCBMM), Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México.

Autor para correspondencia

Moisés Ramos-Solano, Instituto de Inmunodeficiencias y VIH, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México. Sierra Mojada #800, Colonia Independencia Oriente, C.P. 44340. Teléfonos: 3336189410, 3336683000.

Contacto al correo electrónico: biolog.moises@gmail.com

Introducción

Los primates del viejo mundo en África son reservorios de más de 40 especies de Virus de la Inmunodeficiencia Simianiana (SIV), incluidos los virus que originaron al virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1 y VIH-2 tras realizar los saltos zoonóticos. Estudios filogenéticos sugieren la idea que los ancestros lentivirales de estos virus comenzaron a colonizar el linaje de los primates africanos hace aproximadamente 16 millones de años y que la distribución generalizada entre estos primates, así como la falta de patogénesis grave en muchos de estos reservorios, es una evidencia de la coevolución a largo plazo entre los SIVs y sus hospedadores primates; esto basado en el hecho que, a través del tiempo estos primates desarrollaron un mecanismo de adaptación convirtiéndose en sus reservorios naturales, es decir son portadores, sin embargo, no presentan síntomas ni riesgo de desarrollar la infección^{1,2}.

Así como en el caso de los primates, en humanos existe un grupo poco común de personas infectadas con el VIH denominados Controladores de élite (EC), los cuales se caracterizan por controlar la replicación viral sin la administración de tratamiento antirretroviral y mantener niveles estables de linfocitos T CD4⁺.

Virus de la Inmunodeficiencia Humana

La infección por el VIH es considerado uno de los mayores problemas de salud pública con 36.7 millones de personas infectadas en todo el mundo, de las cuales sólo 20.9 millones reciben Tratamiento Antirretroviral (TAR), según cifras de UNAIDS, 2017. En México son 194, 407 casos de VIH-SIDA reportados por el Registro Nacional de Casos de SIDA hasta 2017, concentrados principalmente en CDMX, Edo. de México, Veracruz y Jalisco, ocupando este último el 4to lugar con 7% del total de casos a nivel nacional. El rango de edad de 15 - 29 años presenta una mayor prevalencia, así como el sexo masculino con 81% de los casos de acuerdo a CENSIDA, 2017.

Curso natural de la infección por VIH

En el curso natural de la infección las personas infectadas por el VIH son diagnosticadas muchos años después de adquirida la infección, ya que el síndrome retroviral agudo (primera manifestación) presenta síntomas inespecíficos tales como: fiebre, faringitis, linfadenopatías, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, entre otros, además de ser auto-limitado, lo que hace que pase inadvertido. Sin embargo, la infección sigue su curso y se presenta la fase aguda (2-6 semanas), en donde ocurre un rápido descenso de los LT CD4⁺ y replicación viral como consecuencia de la activación y proliferación inmunológica. Durante estos ciclos de replicación viral que se producen procesos patogénicos importantes como el establecimiento de reservorios celulares (linfocitos T CD4⁺, monocitos, macrófagos, células dendríticas) y tisulares en el sistema nervioso central (SNC) y tracto genitourinario³. En esta fase no hay anticuerpos detectables contra el VIH, por lo que la infección aguda es identificada por altos niveles de carga viral en plasma (PCR) y ELISA anti-VIH-1 de cuarta generación (detección de Ac y/o p24). La fase crónica es asintomática (8-10 años), los niveles

de viremia se reducen a menos del 1% de su valor máximo alcanzado, lo que indica que el huésped genera una respuesta inmune que puede controlar parcialmente la replicación viral, llevando a un estado de activación crónico, y continuando con lenta pero constante depleción de LT CD4⁺, estos eventos favorecen la presencia de comorbilidades⁴. Por último, la presencia de la fase del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), caracterizada por un incremento de la replicación del virus y la disminución de células T CD4⁺ por debajo de 200 cel/L de sangre, favorece la presencia de enfermedades oportunistas⁵.

Las personas que siguen este curso de la infección son llamados progresores naturales (80% de la población infectada) en los cuales, la combinación de potentes antirretrovirales ha mostrado ser efectiva en la supresión de la replicación del VIH prolongando la esperanza de vida y reduciendo la probabilidad de transmisión.

No todas las personas infectadas con el VIH-1 cursan de la misma manera la infección, existen ciertos grupos de personas que se comportan de forma diferente (Cuadro 1)⁶⁻⁸.

Dentro de estos grupos los controladores de élite tienen una especial relevancia, ya que los mecanismos que los ECs utilizan naturalmente para controlar la infección, podrían dar la pauta para el desarrollo de vacunas o medicamentos que lleven al control inmunológico o cura del VIH.

Epidemiología y fenotipo de los ECs

Los controladores de élite son una subpoblación de individuos que representan menos del 1% de la población total infectada por el VIH-1 (aprox 3/1000 infectados). Son demográficamente heterogéneos con una diversidad tanto racial, como de vías de transmisión y aunque se ha observado una mayor prevalencia en mujeres (49%) que en hombres (46%) y en raza negra (62%) con respecto a la raza blanca (32%) los pocos estudios realizados debido a la baja prevalencia de este grupo no son definitivos⁹. A pesar que, este grupo tiene características inmunológicas similares que los distinguen de los pacientes virémicos, siguen considerándose como genética e inmunológicamente heterogéneos^{10,11}.

Algunos estudios de diversidad genética han identificado diferentes fenotipos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) en los ECs, presentándose con mayor frecuencia el HLA-B*57 (44%), mientras que otra proporción tiene al menos uno de estos fenotipos HLA-B*5801, HLA-B*27, HLA-B*1503, HLA-B B13 y HLA-B B51; con respecto a la presencia de la mutación CCR5-Δ32 que hace a los controladores de élite resistentes a la infección por el virus con tropismo R5, contrario a lo que se esperaría, la proporción de heterocigotos CCR5-Δ32 es menor, representa solo el 14%¹⁰.

Con respecto al fenotipo celular en este grupo, se observan elevados conteos de LT CD4⁺ y CD8⁺ que secretan mayores niveles de IL-2, así como interferón (IFN)-γ que ayudan al control del virus y además presentan bajos niveles de activación de células T con un fenotipo peculiar donde hay baja expresión de CD38 y HLA-DR¹¹⁻¹³.

Este fenotipo de LT CD4⁺ es caracterizado por una mayor secreción de quimiocinas como RANTES, que compite con

Cuadro 1. Clasificación de los diferentes tipos de Progresores y controladores

Tipo de Progresor-Controlador	
Progresor Rápido	No pueden controlar la viremia en ausencia de TAR y desarrollan SIDA dentro de los 3 primeros años de la infección.
Progresores o No controladores	Representan el 80% de los pacientes VIH-1+, no controlan la viremia en ausencia de TAR y desarrollan SIDA de 8-10 años después de la infección.
Progresores Lentos	Representan el 1-5% de los pacientes VIH-1+, mantienen niveles de linfocitos T CD4 ⁺ estables arriba de 500 cel/μL y cargas virales bajas sin embargo hay una replicación viral lenta pero constante.
Controladores	Controlan la viremia espontáneamente sin TAR, conteos estables de linfocitos T CD4 ⁺ por tiempo prolongado. Con base al nivel de carga viral éstos pueden ser
<i>Controlador virémico</i>	Tienen niveles entre 200 y 2000 copias por mL de ARN del VIH-1 en plasma y mantienen niveles >500 cel/μL de linfocitos T CD4 ⁺ .
<i>Controlador de Élite</i>	Mantienen niveles indetectables del ARN del VIH-1 en plasma (<50 copias/mL) por más de 12 meses y conteos estables de linfocitos T CD4 ⁺ (entre 200 a 1000 células /μL).

gp120 por el receptor CD4, bloqueando la entrada del VIH a la célula; otras características de este fenotipo es que tienen niveles reducidos de integración viral y una mayor cantidad de ADN episomal *2-Long Terminal Repeat* (2-LTR) del VIH, sugiriendo que son capaces de bloquear la integración después de la entrada al núcleo^{11,13}.

Mecanismos asociados al control virológico de los ECs

Los mecanismos por los que los EC controlan espontáneamente la replicación viral, no han sido completamente caracterizados, ya que el control viral es un fenómeno complejo que combina tanto factores virales como factores intrínsecos de la célula huésped, estos son algunos:

Factores genéticos y epigenéticos del hospedador

El factor genético juega un papel muy importante. Puede llegar a conferir una resistencia natural contra la infección, como es el caso de la presencia del alelo *CCR5-Δ32* el cual otorga protección contra la cepa del VIH con tropismo R5 en aquellos que son homocigotos, debido a que se produce una delección de 32pb en el gen estructural *CCR5* que cambia el marco de lectura generando una proteína trunca, no funcional que permanece en el citosol y no está disponible para participar en la fase de entrada del VIH a la célula.

En cambio, los heterocigotos (presentan solo un alelo *CCR5-Δ32*) muestran niveles normales de expresión de *CCR5* en la superficie de LT CD4⁺ sin embargo, aun cuando pueden ser infectados, estos tienen una progresión más lenta de la infección comparados con los que no presentan dicho alelo¹³.

Hasta el momento han sido identificados más de 300 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los ECs, los cuales han mostrado una asociación significativa con el control virológico, estos se encuentran principalmente en el cromosoma 6 en donde están localizados los genes de la familia de HLA. Diversos estudios genéticos han demostrado la existencia de secuencias específicas de aminoácidos en la región de unión del péptido sobre todo de HLA-B, que modifica el tipo de interacción con el VIH, considerándose

HLAs protectores, particularmente HLA-B*5701 que es el más prevalente entre los ECs (44-85%), B27*05, B14*/Cw0802 y A*25, mientras que B*35 y C*w07 confieren un mayor riesgo a la infección^{11,13}.

También se ha descrito la presencia de modificaciones epigenéticas en la región promotora del VIH aislado de los ECs, particularmente mayores niveles de metilación en 5'-LTR que genera un silenciamiento génico debido a la presencia de represores transcripcionales dependientes de ADN metilado, que reclutan a su vez un complejo de correpresores, compuesto por deacetilasas de histonas (HDACs) entre otros elementos, modificando la compactación de la cromatina y generan consecuentemente un impedimento estérico para la unión de diversos factores transcripcionales y de la *ARN pol II*, evitando la transcripción del VIH, este mecanismo podría estar contribuyendo al control virológico generado en los ECs.

Inmunidad celular en ECs

Diversos estudios muestran que el control viral presente en los ECs está fuertemente relacionado con la inmunidad celular y humoral, particularmente con la respuesta de los LT CD8⁺ específicos contra *Gag* los cuales correlacionan inversamente con los niveles de carga viral. Estos LT CD8⁺ son polifuncionales con una fuerte actividad antiviral, ya que secretan una mayor cantidad de citocinas inflamatorias y quimiocinas, tales como TNF-α, MIP-1β, además de perforinas y granzima B facilitando la lisis de las células infectadas con el VIH^{12,13}.

En base a la capacidad de los LT CD8+ de suprimir el VIH ex vivo los ECs pueden comportarse como respondedores fuertes y débiles (*strong* y *weak responders*; SRs y WRs), en donde este nivel de respuesta está relacionado con el tamaño del reservorio viral y la probabilidad de una reactivación¹¹.

Factores intrínsecos virales y celulares

La diversidad genética del VIH-1 es una característica relevante, de hecho, las teorías iniciales acerca de cómo los ECs controlaban la viremia planteaban la idea que el virus era

defectuoso y debido a ello no había una progresión de la infección, ya que el virus no podía replicarse, sin embargo, esta teoría fue descartada al demostrarse que los virus aislados de ECs son competentes para su replicación in vitro. Incluso, los análisis realizados en cuanto a genotipificación, replicación y evolución de los virus aislados han mostrado que estos son idénticos entre los ECs y los NCs; basado en esto, se cree que los factores celulares intrínsecos tienen un papel muy importante en el control de la replicación del VIH-1, por ejemplo, la proteína TRIM5- α que es una proteína celular que promueve el desensamblaje prematuro de la cápside del lentivirus, bloqueando la transcripción reversa, la entrada nuclear y la integración^{10,13}.

Pérdida del estatus “Controlador de Élite”

Los ECs también son un grupo heterogéneo desde el punto de vista clínico, ya que una proporción de ellos pueden perder el control virológico (hasta el 30 %) y declinar el conteo de LT CD4⁺ (aprox. 20%) progresando eventualmente a SIDA¹⁴.

Durante la pérdida del estado de EC se observaron 3 comportamientos relevantes^{11,15}: Bajos niveles de células T polifuncionales específicos de *Gag*, una alta diversidad viral (principalmente en la región *gag* y *env*) y niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas. Estos eventos llevan a la pérdida de la homeostasis en los ECs, que permitían mantener la viremia indetectable por largos periodos de tiempo^{15,16}.

Se ha reportado que el biomarcador RANTES puede ser un potencial marcador de control transitorio de la infección en los ECs¹³.

Causas más comunes de hospitalización en ECs

A pesar del persistente control virémico en niveles indetectables, una cantidad importante de alteraciones relacionadas a un estado de inflamación crónica han sido reconocidas en los ECs comparadas con personas sanas o con un control virológico por la administración de TAR, esto a su vez, se ha visto asociado a un incremento de la tasa de morbimortalidad en los pacientes controladores de élite¹⁶.

Si bien es cierto que este ambiente inflamatorio en donde hay una mayor cantidad de citocinas pro-inflamatorias circulantes contribuye al control virológico, también tiene un

efecto desfavorable a largo plazo, ya que esta una inflamación crónica deriva en la disfunción vascular en etapas tempranas. Se ha observado que los ECs tienen mayores tasas de hospitalización que los NCs bajo TAR, siendo las causas más frecuentes las infecciones no relacionadas a SIDA, eventos cardiovasculares (EVCs), enfermedades respiratorias y psiquiátricas^{13,17}.

Tratamiento Antirretroviral en los ECs

El uso de la TAR en los ECs y VCs resulta beneficioso ya que se ha observado que, al administrarla durante 6 meses, los niveles de marcadores de activación crónica disminuyen beneficiando de esta manera la presencia de comorbilidades no asociadas a SIDA.

Sin embargo, sigue habiendo incertidumbre sobre el manejo óptimo de los ECs que han mantenido la viremia indetectable en ausencia de TAR, por lo que la replicación del VIH, aunque en niveles bajos ocurre incluso en los ECs, el uso de la TAR es recomendado para los ECs con evidencia de progresión de la infección, identificada por la disminución del conteo de linfocitos T CD4⁺ o el desarrollo de complicaciones relacionadas a VIH¹³.

Actualmente, no es claro el impacto clínico de la TAR ya que debido a la baja prevalencia de la población de ECs, existen pocos ensayos controlados que aborden esta cuestión, es decir, si el beneficio inmunológico por el uso de TAR en los ECs supera los efectos de la toxicidad de la misma.

De acuerdo a las guías DHHS, TAR en ECs es una decisión individualizada; todos los VCs deberían estar en TAR dado sus cargas virales altas y detectables; por lo que existe una lógica en prescribir TAR a los ECs, aún en ausencia de niveles detectables de cargas virales¹⁸.

Conclusión

Los ECs continúan siendo una fuente valiosa de información ya que los mecanismos de control virológico que se han asociado a este grupo, han dado la pauta para generar intensas investigaciones que puedan llevar a mejorar la calidad y esperanza de vida de las personas infectadas, así como mantener la esperanza de encontrar una cura para la infección por VIH.

Referencias bibliográficas

- K. R. McCarthy, A. Kirmaier, P. Autissier, and W. E. Johnson, “Evolutionary and Functional Analysis of Old World Primate TRIM5 Reveals the Ancient Emergence of Primate Lentiviruses and Convergent Evolution Targeting a Conserved Capsid Interface,” *PLoS Pathog.*, vol. 11, no. 8, pp. 1–26, 2015.
- P. M. Sharp and B. H. Hahn, “Origins of HIV and the AIDS pandemic,” *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–22, 2011.
- J. B. Whitney *et al.*, “viraemia in rhesus monkeys,” *Nature*, vol. 512, no. 7512, pp. 74–77, 2014.
- F. Edalat, “NIH Public Access,” vol. 40, no. 6, pp. 1301–1315, 2012.
- P. An and C. A. Winkler, “Host genes associated with HIV / AIDS: advances in gene discovery,” pp. 119–131, 2010.
- L. Genovese, M. Nebuloni, and M. Alfano, “Cell-mediated immunity in elite controllers naturally controlling hiv viral load,” *Front. Immunol.*, vol. 4, no. APR, pp. 1–12, 2013.
- J. Madec *et al.*, “Early Control of HIV-1 Infection in Long-Term Nonprogressors Followed Since Diagnosis in the ANRS SEROCO / HEMOCO Cohort,” vol. 50, no. 1, pp. 25–28, 2009.
- F. Pereyra *et al.*, “relationship to immunologic parameters,” vol. 200, no. February 2008, pp. 984–990, 2013.
- O. O. Yang, W. G. Cumberland, R. Escobar, D. Liao, and K. W. Chew, “Demographics and natural history of HIV-1-infected spontaneous controllers of viremia,” *AIDS*, vol. 31, no. 8, pp. 1091–1098, 2017.
- J. F. Okulicz and O. Lambotte, “Epidemiology and clinical characteristics of elite controllers,” *Curr. Opin. HIV AIDS*, vol. 6, no. 3, pp. 163–168, 2011.
- E. Canoui *et al.*, “A subset of extreme human immunodeficiency virus (HIV) controllers is characterized by a small HIV blood reservoir and a weak T-cell activation level.” *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 4, no. 2, pp. 1–8, 2017.
- F. Pereyra *et al.*, “Genetic and Immunologic Heterogeneity among Persons Who Control HIV Infection in the Absence of Therapy,” *J. Infect. Dis.*, vol. 197, no. 4, pp. 563–571, 2008.
- E. Gonzalo-gil, U. Ikediobi, and R. E. Sutton, “Mechanisms of Virologic Control and Clinical Characteristics of HIV + Elite / Viremic Controllers,” *Yale J. Biol. Med.*, vol. 90, pp. 245–259, 2017.
- A. Leon *et al.*, “Rate and predictors of progression in elite and viremic HIV-1 controllers,” *AIDS*, vol. 30, no. 8, pp. 1209–1220, 2016.
- M. Pernas *et al.*, “Factors Leading to the Loss of Natural Elite Control of HIV-1 Infection,” *J. Virol.*, vol. 2, no. December, p. JVI.01805-17, 2017.
- J. M. Benito *et al.*, “Class-modeling analysis reveals T-cell homeostasis disturbances involved in loss of immune control in elite controllers,” *BMC Med.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–12, 2018.
- T. A. Crowell *et al.*, “Hospitalization rates and reasons among HIV elite controllers and persons with medically controlled HIV infection,” *J. Infect. Dis.*, vol. 211, no. 11, pp. 1692–1702, 2015.
- UNAIDS, “Adults and Adolescents Living with HIV Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults.”

Mucormicosis rinocerebral crónica

Romero-Trujillo Edith, Crespo-Morfin Paulina Berenice, López-Tirado Diego Iván, Olvera-Díaz Amigerad, Chavira-Guerrero Luis Raúl

Autor para correspondencia

Edith Romero-Trujillo. Hospital General de León. Calle 20 de enero #927, Colonia Obregón, C.P. 37320. León, Guanajuato, México. Contacto al correo electrónico: edith.romerotru@outlook.es

Palabras clave: anfotericina, infección crónica, infección fúngica invasiva, mucormicosis, zigomicosis.
Keywords: amphotericin, chronic infection, invasive fungal infection, mucormycosis, zygomycosis.



Mucormicosis rinocerebral crónica

Romero-Trujillo E^a, Crespo-Morfin PB^a, López-Tirado DI^b, Olvera-Díaz A^a, Chavira-Guerrero LR^c

Resumen

La mucormicosis crónica es una rara enfermedad que provoca necrosis de los tejidos, con pocos reportes de casos, con mal pronóstico por su fácil diseminación.

Presentamos el caso de un hombre de 57 años con diabetes mellitus descontrolada, el cual ingresó con dolor facial y ulceración en paladar de un mes de evolución. A través de un estudio histopatológico se hizo el diagnóstico de mucormicosis crónica, el cual tuvo una respuesta exitosa al tratamiento.

La presentación crónica es poco frecuente y se requiere tener una alta sospecha clínica para dar un tratamiento oportuno, que deberá basarse en los tres pilares básicos: anfotericina, tratamiento quirúrgico agresivo y control metabólico.

Palabras clave: anfotericina, infección crónica, infección fúngica invasiva, mucormicosis, zigomicosis.

Chronic rhinocerebral mucormycosis

Abstract

Chronic mucormycosis infection is a rare disease with few case reports, it is progressive with a bad prognosis with ease in dissemination which cause tissue necrosis.

Case: We present a case of a 57-year-old man with uncontrolled diabetes mellitus, who arrived with facial pain and ulceration on the palate with one month of evolution. Through a histopathological examination, the diagnosis was made and chronic mucormycosis was reported, which the patient had a successful response to treatment.

Conclusion: Chronic presentation is rare and requires a high clinical suspicion to give timely treatment, which should be based on the three basic pillars: amphotericin, aggressive surgical treatment and metabolic control.

Key words: amphotericin, chronic infection, invasive fungal infection, mucormycosis, zygomycosis.

a. Servicio de Medicina interna, Hospital General de León, SSA León, Guanajuato México.

b. Especialidad de cirugía oral y maxilofacial de la Escuela Nacional de Estudios Superiores UNAM León, Guanajuato, México.

c. Departamento de Patología, Hospital General de León, SSA León, Guanajuato, México.

Autor para correspondencia

Edith Romero Trujillo. Hospital General de León. Calle 20 de enero, número 927, Col. Obregón, C.P.: 37320. León, Guanajuato, México

Contacto al correo electrónico: edith.romerotru@outlook.es

Introducción

La mucormicosis crónica se trata de una enfermedad que ocurre en pacientes inmunocomprometidos, comúnmente en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), pero puede ocurrir en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), trasplantados, con neutropenia, cáncer, enfermedad renal y raras veces en pacientes con cirrosis hepática e inmunocompetentes¹⁻³. La forma rino-orbitocerebral de la enfermedad puede presentarse en dos patrones distintos; una forma aguda o rápidamente progresiva con alta tasa de mortalidad^{4,5}, o la presentación crónica la forma más rara, indolente y lentamente progresiva de la enfermedad⁶. Hay mucha información en la literatura sobre la forma aguda de la enfermedad, sin embargo, la presentación crónica ha sido un tema poco estudiado y con pocos casos reportados⁷.

Presentación del caso

Se presenta el caso de un hombre de 57 años con DM2 de 16 años de evolución, en tratamiento con insulina NPH, con mal apego al mismo. Comenzó su padecimiento con un cuadro de un mes de evolución caracterizado por dolor en hemicara derecha de tipo urente, intensidad 4/10 con rápida progresión hasta llegar a 8/10, localizada en zona malar y paladar duro, irradiado a cuero cabelludo, sin predominio de horario, con ardor a la ingesta de alimentos que remitía parcialmente con el uso de analgésicos. A la exploración física se observó una lesión en paladar duro de aproximadamente 2 x 2 cm con exposición ósea de características necróticas, bordes eritematosos y mucosa adyacente pálida. La exploración neurológica fue normal, así como el resto de la exploración física. Los laboratorios de ingreso reportaron leucocitos de 11500, neutrófilos de 9800, linfocitos de 1200, hemoglobina de 10.7 g/dl, albúmina de 2.4 g/dl, glucosa 192 mg/dl, creatinina 1.9 mg/dl, urea 45 mg/dl, sodio 127mEq/dl, potasio 3.4mEq/dl, hemoglobina A1c de 8%, el examen general de orina resultó normal. Se solicitó una tomografía axial computarizada de cráneo que reveló hipodensidad de los huesos palatinos y maxilar derecho, así como engrosamiento mucoso en dicho antro maxilar con destrucción de todos los límites del seno, incluida la pared nasal, sin daño del piso de la órbita ni lesiones orbitocerebrales.

Debido a lo anterior se realizó biopsia incisional de aproximadamente 0.5 x 0.5 cm incluyendo tejido óseo y tejido blando. Se reportó con necrosis extensa e inflamación aguda y crónica moderadas, con afectación a hueso trabecular e Infección por hifas no septadas, gruesas, dicotomas en ángulo de 90°, morfológicamente compatibles con mucormicosis (Figura 1).

Al realizar el diagnóstico clínico e histopatológico de mucormicosis rino-cerebral crónica se inició el tratamiento a base de Anfotericina B deoxicolato a razón de 1mg/kg intravenoso, control estricto de los niveles de glucosa y se realizó un aseo quirúrgico bajo anestesia general balanceada. Se decidió realizar maxilectomía parcial y curetaje óseo hasta encontrar tejido sano. Se envió el espécimen completo a estudio histopatológico donde se observaron nuevamente hifas compatibles con mucormicosis (Figura 2).

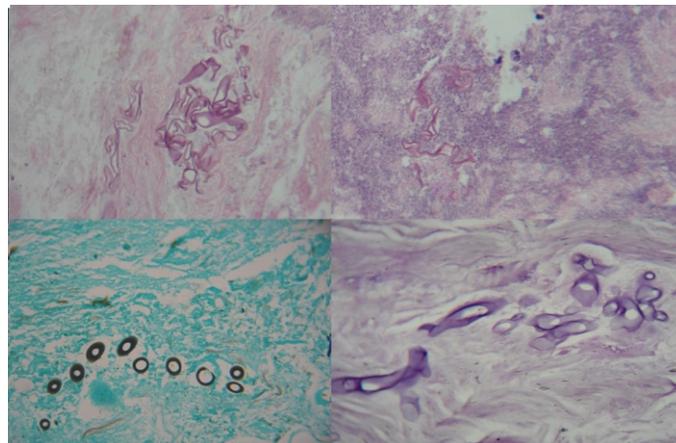


Figura 1. Biopsia de paladar donde se observan hifas aseptadas gruesas, dicotomas en ángulo de 90°, así como tinciones de Grocott y PAS positivas.

El paciente tuvo una estancia hospitalaria prolongada, durante el transcurso estuvo en metas de control glicémico y mostró mejoría, sin embargo, desarrolló nefritis tubulointerstitial asociado al uso de anfotericina.

El paciente tuvo como secuela una comunicación oronasal amplia por lo que se le realizó en un tiempo quirúrgico adicional el cierre de la comunicación con colgajos de bolsa adiposa de Bichat bilateral. En el seguimiento a tres años ha permanecido en metas de control glucémico, enfermedad renal crónica estadio G3b, y con remisión total del proceso infeccioso. Actualmente presenta fistula oro-nasal y es portador de prótesis dental. Se plantea reconstrucción microquirúrgica del defecto tras la maxilectomía parcial (Figura 2).

Discusión

La mucormicosis es causada por los hongos filamentosos de la familia de los Zigomicetos⁸. La identificación molecular reveló que el género más común que causa mucormicosis en humanos es *Rhizopus oryzae* que representa aproximadamente la mitad (44,7%) de estos aislados. El resto se identificó como *Rhizopus microsporus* (22.1%), *Mucor circinelloides* (9.5%), *Mycocladius corymbifer* (anteriormente *Absidia corymbifera*) (5.3%), *Rhizomucor pusillus* (3.7%), *Cunninghamella bertholletiae* (3.2%), *Mucor indicus* (2.6%), *Cunninghamella echinulata* (1%) y *Apophysomyces elegans* (0.5%)⁹.

La inhalación de esporas es la vía de transmisión más común, otras incluyen la ingesta de esporas, implantación directa en piel lesionada (quemaduras), trauma con contaminación del suelo, o en usuarios de drogas intravenosas¹⁰.

La fisiopatología de mucormicosis consiste en la difusión de las hifas de los hongos a lo largo del torrente sanguíneo. La invasión vascular induce la formación de coágulos sanguíneos dando lugar a necrosis del tejido. La formación de un trombo dentro de la arteria maxilar o la arteria palatina inferior, por ejemplo, puede causar necrosis de los tejidos de la región maxilar. Cuando el tejido óseo sufre necrosis, se pueden ocasionar fistulas oro-nasales. La manifestación clínica es la aparición de una úlcera necrótica dolorosa, siendo la ulceración palatina la de aparición primaria^{11,12}.

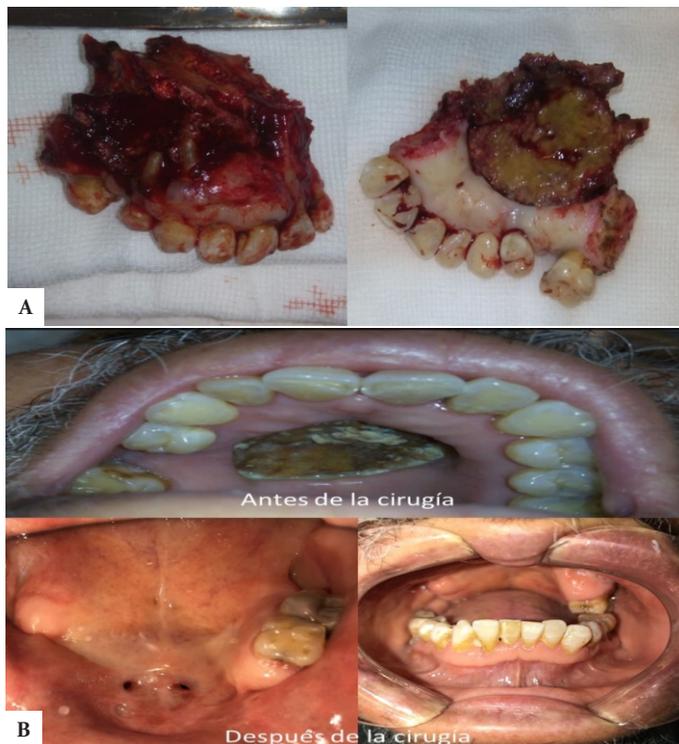


Figura 2. A) Maxilectomía parcial. Pieza ósea removida donde se observa el anverso y reverso con bordes necróticos. B) Fotografía intraoral al ingreso, que muestra hueso necrótico y comunicación oro-antral en el paladar. En el seguimiento a 3 años se observa fistula oro-nasal.

El diagnóstico de la enfermedad requiere un alto grado de sospecha clínica. El examen histopatológico puede confirmar el diagnóstico clínico y se realiza con tinción con H & E o tinción PAS. La presencia de hifas no septadas es altamente sugestiva. Sin embargo, teniendo en cuenta la rareza de esta entidad, la identificación de los patógenos por cultivo corrobora el diagnóstico. Aunque la positividad es difícil, un cultivo negativo no descarta la enfermedad^{13,11}.

Los hallazgos típicos de la tomografía computarizada incluyen el engrosamiento difuso de la mucosa de los senos afectados. Con frecuencia está acompañada por erosión y destrucción de la pared ósea del seno maxilar y la

propagación de la infección extrasinusal¹⁴.

El tratamiento de la mucormicosis rinocerebral crónica se basa tres pilares: la intervención quirúrgica oportuna, el manejo médico con anfotericina y el control de los factores predisponentes^{8,15}.

Se han reportado casos de tratamientos quirúrgicos exitosos para mucormicosis de paladar duro, y las maniobras quirúrgicas varían desde resección simple del paladar duro a resecciones completas de maxilar. Infecciones más extensas como la mucormicosis rino-orbita-cerebral, se maneja de manera óptima con un enfoque de equipo interdisciplinario compuesto por un oftalmólogo, un neurocirujano, un cirujano maxilofacial y otorrinolaringólogo¹².

El desbridamiento quirúrgico repetido puede ser necesario para garantizar que todo el tejido necrótico se ha retirado y la infección no ha progresado¹⁶.

La cirugía debe ser realizada de forma agresiva cuando sea posible para eliminar todo el tejido necrótico debido a que la terapia sistémica no puede alcanzar o destruir toda la población de organismos fúngicos. La mayoría de los desbridamientos causan grandes defectos y daños, que requerirá reconstrucción con intervenciones quirúrgicas adicionales, tales como injertos de piel o reconstrucción ósea microvascular. En la mayoría de los casos, la reconstrucción quirúrgica del defecto debe retrasarse hasta que se sabe que el paciente sobrevivirá, que la infección se ha eliminado y que el tejido restante es saludable^{16,17}.

Conclusiones

La presentación crónica es poco frecuente y se requiere tener una alta sospecha clínica para dar un tratamiento oportuno, que deberá basarse en los tres pilares básicos: anfotericina, tratamiento quirúrgico agresivo y control metabólico. El pronóstico habitualmente es malo en las formas agudas, sin embargo, el pronóstico de la enfermedad crónica no ha sido evaluado exhaustivamente en la literatura, en la mayoría de las series reportadas se menciona una tasa de supervivencia general para pacientes con las formas crónicas del 83%⁶.

Referencias bibliográficas

- Sridhara SR, Paragache G, Panda NK, Chakrabarti A. Mucormycosis in immunocompetent individuals: an increasing trend. *J Otolaryngol.* 2005; 34 (6) :402-6.
- Ayadi-Kaddour A, Braham E, Marghli A, Ismail O, Helal I, et al. Fatal pulmonary mycosis in a diabetic and cirrhotic patient. *Tunis Med.* 2015 Apr;93(4):259-62.
- Zilberberg MD, Shorr AF, Huang H et al. Hospital days, hospitalization costs, and inpatient mortality among patients with mucormycosis: a retrospective analysis of US hospital discharge data. *BMC Infect Dis.* 2014 Jun 5; 14:310.
- Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 556-69.
- Jung SH, Kim SW, Park CS et al. Rhinocerebral Mucormycosis: consideration of prognostic factors and treatment modality. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36: 274-9.
- Harril WC, Stewart MG, Lee AG et al. Chronic rhinocerebral mucormycosis. *Laryngoscope* 1996; 106: 1292-7.
- Dimaka K, Mallis A, Naxakis SS, Marangos M, et al. Chronic rhinocerebral mucormycosis: a rare case report and review of the literature. *Mycoses*, 2014; 57: 699-702.
- Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP et al. Recent advances in the management of mucormycosis: from bench to bedside. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 15;48(12):1743-51.
- Alvarez EI, Sutton DA, Cano J et al. Spectrum of Zygomycetes species identified in clinically significant specimens in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47:1650-1656.
- Petrikkos G1, Skiada A, Lortholary O et al. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2012; 54 Suppl 1: S23-34.
- Afroz SN, Korlepara R, Rao GV et al. Mucormycosis in a Diabetic Patient: A Case Report with an Insight into Its Pathophysiology. *Contemp Clin Dent.* 2017 Oct-Dec;8(4):662-666.
- Palejwala SK, Zangeneh TT, Goldstein SA et al. An aggressive multidisciplinary approach reduces mortality in rhinocerebral mucormycosis. *Surg Neurol Int.* 2016 May 25; 7:61.
- Neville WB, Damm D, Allen CM et al. Text Book of Oral & Maxillofacial Pathology. 2nd ed. Philadelphia: WB.: Saunders; 2001. p. 16.
- Doni BR, Peerapur BV, Thotappa LH et al. Sequence of oral manifestations in rhino-maxillary mucormycosis. *Indian J Dent Res* 2011; 22:331-5.
- Kursun E , Turunc T, Demiroglu YZ et al. Evaluation of 28 cases of mucormycosis. *Mycoses.* 2015 Feb;58(2):82-7.
- Abu El-Naaj I, Leiser Y, Wolff A et al. The surgical management of rhinocerebral mucormycosis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013 Jun;41(4):291-5.
- Vironneau P, Verillaud B, Tran H et al. Rhino-orbito-cerebral mucormycosis, surgical treatment, state of the art. *Med Sci (Paris).* 2013 Mar;29 Spec No 1:31-5.



Paciente con VIH, pneumocistosis e infección por citomegalovirus pulmonar

Sergio Armando Calderón-Campas, María Teresa Pérez-Gutiérrez.



Figura 1. Múltiples opacidades en vidrio despulido con patrón en mosaico hacia los ápices, se observan quistes aéreos aislados en segmento apicoposterior y anterior de lóbulo superior izquierdo y discreto engrosamiento intersticial generalizado.

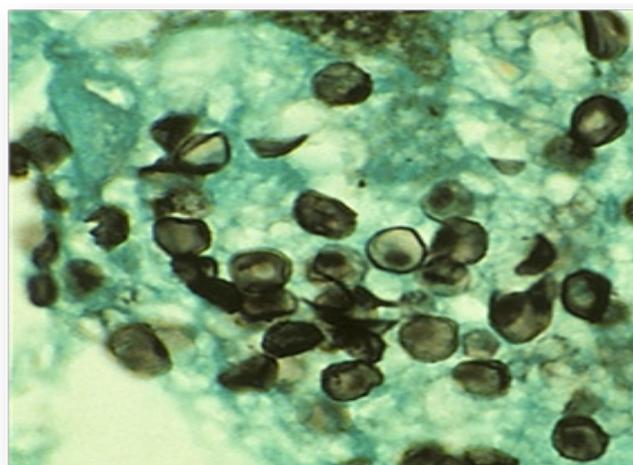
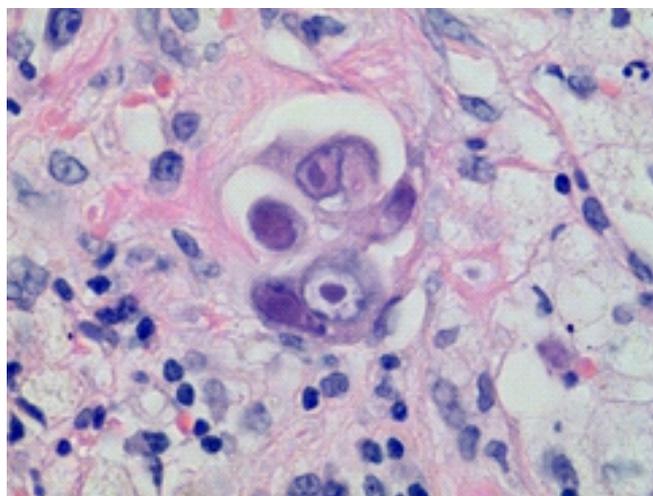
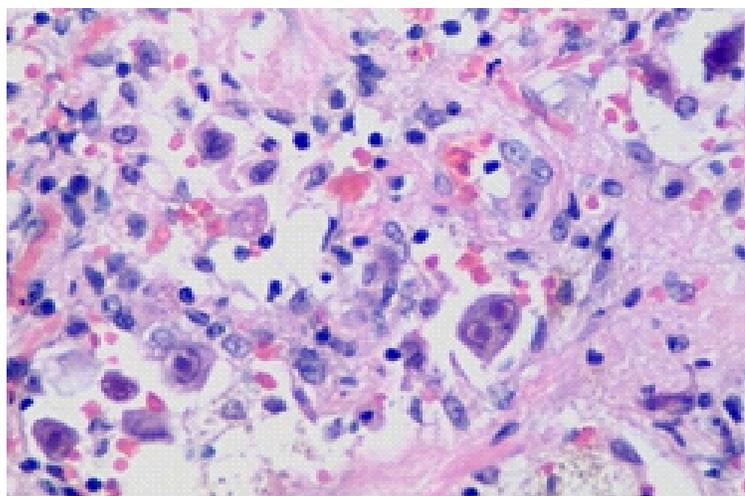


Figura 2. Se visualizan formas quísticas del hongo *Pneumocystis jirovecii*, antes llamado *P. carinii*.



Figuras 3 y 4. Se observan células con inclusión intracitoplasmáticas, con núcleo hiper cromático sugerentes de infección por Citomegalovirus.

Descripción de la imagen

Se trata de paciente masculino de 50 años de edad, con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana desde 2009 en manejo con Tenofovir, Emtricitabina, Darunavir, Ritonavir y Raltegravir, este último esquema debido a fallas virológicas previas por mala adherencia. Ingresó al servicio de urgencias por cuadro de disnea progresiva y fiebre por lo que se realizó Tomografía de Tórax (Figura 1).

Dentro de los laboratorios al ingreso, sobresalieron DHL en 600 UI/dl, leucocitos de 2700 cel/mm³, y linfopenia del 12%, conteo de

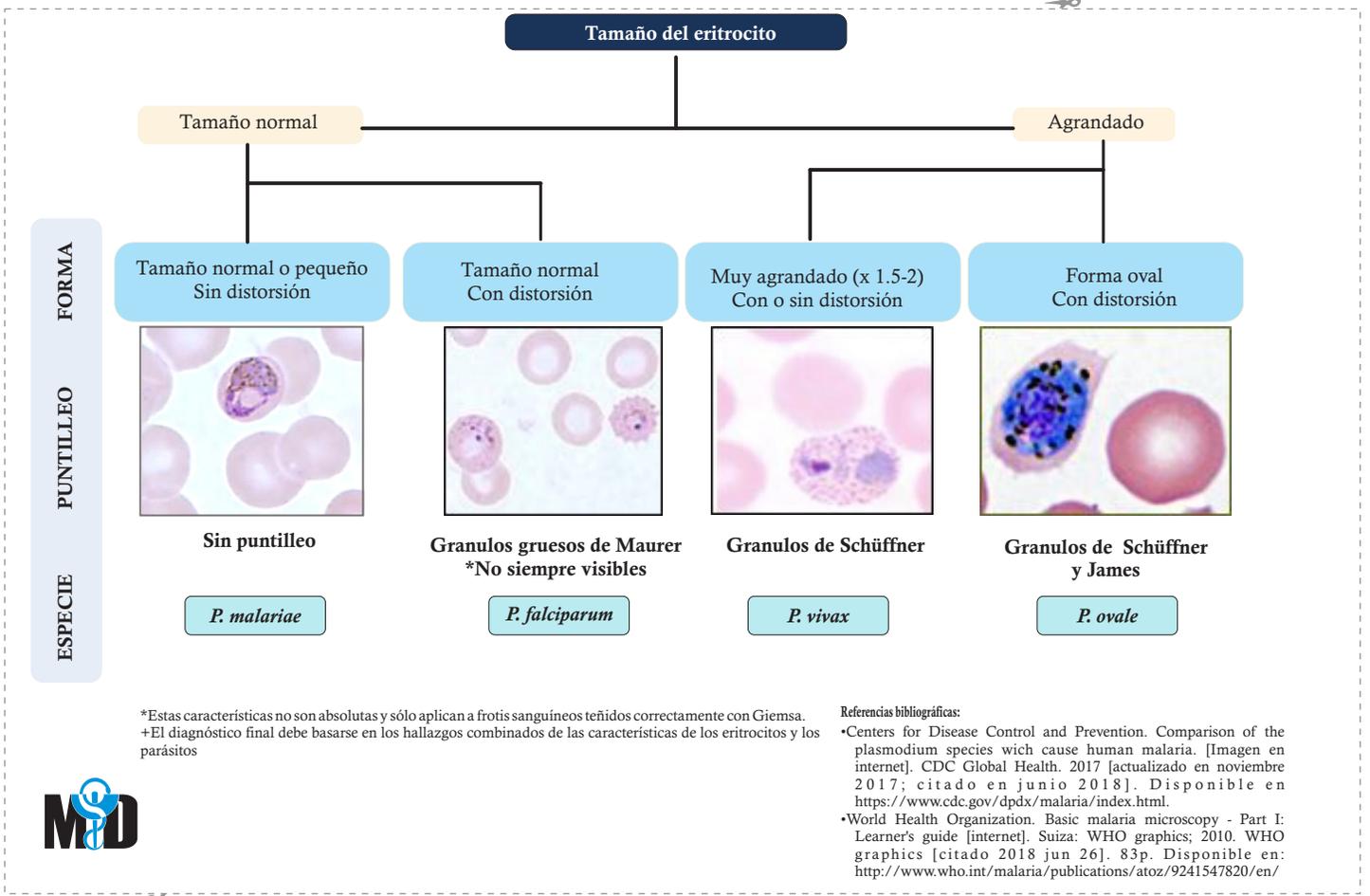
CD4 29 células y carga viral en 152,000 copias. Se realizó lavado bronqueo alveolar en el cual no se obtuvo aislamiento microbiológico, por lo que programó para biopsia pulmonar (Figura 2). Se ofreció manejo antimicrobiano con trimetopim sulfametoazol con mejoría parcial, posteriormente se obtuvo resultado final de patología (Figura 3) y se decidió iniciar manejo con ganciclovir con adecuada evolución del paciente.



Diferenciación de especies de malaria mediante frotis

Ville-Benavides Rodrigo, Pérez-Gutiérrez Ma. Teresa

Diferenciación de especies de malaria mediante frotis



•Departamento de infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición salvador Zubirán.

Autor para correspondencia
Rodrigo Ville Benavides.

•Departamento de infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición salvador Zubirán, Ciudad de México, MX.
Contacto al correo electrónico.
•dr.rodrigoville@gmail.com

Triumeq
(dolutegravir/abacavir/lamivudina) tabletas
6108

Tivicay
(dolutegravir) tabletas
6010

En ViiV Healthcare/GSK, nuestro compromiso es para que los pacientes con VIH vivan con una mejor calidad de vida



-  **1 vez al día¹**
-  **Sin restricciones** de horario¹
-  **Con o sin** alimentos¹
-  **No requiere potenciador¹**
-  **Pocas interacciones medicamentosas¹**
-  **Sin necesidad** de monitorear la función renal¹

-  Eficacia **rápida y sostenida**²⁻⁵
-  Es **eficaz**, independientemente de la carga viral⁶
-  Generalmente es bien tolerado con **poca discontinuación**⁶⁻⁹
-  **Cómoda dosificación una vez al día sin restricciones** de alimentos⁹
-  **Alta barrera** a la resistencia^{3,4,7,9}

Referencias:

1. IPP de TRIUMEQ (dolutegravir/abacavir/lamivudina). Tabletas. GDS 07/ IPI 07- 08-Julio-2016. Creación: Octubre 2016. 2. Walmesley SL *et al.* Dolutegravir más abacavir/lamivudina en el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales: resultados del ensayo clínico aleatorizado SINGLE a las 96 y 144 semanas. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70(5):515-19. 3. Molina JM *et al.* Dolutegravir frente a darunavir más ritonavir una vez al día en pacientes adultos con infección por VIH-1 naïve para el tratamiento (FLAMINGO): resultados a las 96 semanas de un estudio aleatorizado, abierto, de fase 3b. *Lancet HIV* 2015;2:e127-36. 4. Clotet B *et al.* Tratamiento una vez al día con dolutegravir frente a darunavir más ritonavir en adultos con infección por VIH-1 naïve para antirretrovirales (FLAMINGO): resultados a las 48 semanas del estudio abierto aleatorizado de fase 3b. *Lancet* 2014; Publicado Online 1 de abril de 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60084-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60084-2) 5. Walmesley SL *et al.* Dolutegravir más Abacavir-Lamivudina para el tratamiento de la infección por VIH-1. *N Engl J Med* 2013;369:1807-18. 6. Cahn P *et al.* Dolutegravir frente a raltegravir en pacientes adultos con VIH con experiencia previa al tratamiento antirretroviral y naïve a inhibidores de la integrasa: resultados a la semana 48 del estudio SAILING de no inferioridad, aleatorizado y doble ciego. *Lancet* 2013;382:700-08. 7. Raffi F *et al.* Dolutegravir una vez al día frente a raltegravir dos veces al día en adultos con infección por VIH-1 naïve a antirretrovirales (estudio SPRING-2): resultados a las 96 semanas del estudio de no inferioridad, aleatorizado y doble ciego. *Lancet Infect Dis* 2013;13:927-35. 8. Raffi F *et al.* Dolutegravir una vez al día frente a raltegravir en adultos con infección por VIH-1 naïve a antirretrovirales: resultados a las 48 semanas del estudio de no inferioridad, aleatorizado y doble ciego SPRING-2. *Lancet* 2013;381:735-43. 9. TIVICAY Tabletas IPPA – GDS 04/IPI 04 – 30 Enero 2014. Actualización: 14 de Marzo 2014.

ViiV
Healthcare

gsk



Dr. **Daniel Enciso**

Cirujano Coloproctólogo
y Laparoscopia Avanzada

Guadalajara, Jalisco

 Tel. 3826 0101/0102/0126

 Cel. 044 33 1895 9002

 Dr. Daniel Enciso

 dr.enciso@hotmail.com



SERVICIOS
GRAFICOIMPRESOS

é c o u t e
Auxiliares auditivos de calidad

Dream Destinations ^{MR} MÉXICO



 **TECNO-DIGITAL**



GABRIELA QUIROZ

La ciudad de las tortugas gigantes



Retrato de familia moderna.



Las últimas naves



Tehuana



La isla de los pájaros



José Parra

Pintor nacido en Guadalajara Jalisco en 1975. Estudió en el Art Student's League de Nueva York, Artes plásticas en la Universidad de Guadalajara, Taller de Carlos Vargas Pons, estudio galería Parrech, y Mercadotecnia (L.A.A.M.) en el ITESO. Su obra pictórica ha sido catalogada y publicada en libros en México, Estados Unidos y Europa. Entre las últimas exhibiciones colectivas se encuentran: International

Carrefour en NY, Nuevos Grandes Maestros, Clásicos Contemporáneos en el Museo del Centenario en Monterrey, "Comparisons" en el Grand Palais de Paris, y colectivas en las ciudades de Viechtach, Sedan, Alden Biesen-Rijkhoven y Chaumont. En el 2013 se presentó "Las Islas al final de la Tierra" y en el 2014 "Los Retratos" Exhibiciones individuales en Galería Vértice de Guadalajara. Participó semanalmente en un espacio de opinión para Radio UdG Ocotlán durante el 2014 y 2015. Ha incursionado en teatro a partir del 2011 como actor y escritor, su última obra "Flamingo" presentó su primer temporada en Marzo del 2015 en el teatro Chaplín de Guadalajara. Actualmente organiza "Lotería Mexicana, Encuentro Internacional de Arte Figurativo" en conjunto con el colectivo Francés Libellule, con presentaciones en México y Europa. Participa en el proyecto de grupo Milenio "El Mural del Milenio" que se presenta al aire desde el 2015 y en exhibición itinerante en el 2017 Desde Julio del 2015 su pieza "El Músico, carta 32 de la Lotería Mexicana" es parte de la colección del Rey Felipe VI de España.